Aus dem Institut für Bluttransfusionskunde und angewandte Gerinnungsphysiologie der Universität Marburg
(Leiter: Priv.-Doz. Dr. med. K. H. Müller)

Vergleichende Untersuchungen über den Einfluß mehrmaliger Infusionen von Plasmasubstituten auf die Blutgerinnung des Menschen

INAUGURAL - DISSERTATION
zur Erlangung des Doktorgrades
der gesamten Medizin der Hohen Medizinischen Fakultät
der Philipps - Universität zu Marburg

vorgelegt von

Hans-Joachim Scholz

aus Görlitz

Marburg 1969

Kleinoffsetdruck: Görich & Weiershäuser, Marburg

Aus dem Institut für Bluttransfusionskunde und angewandte Gerinnungsphysiologie der Universität Marburg
(Leiter: Priv.-Doz. Dr. med. K. H. Müller)

Vergleichende Untersuchungen über den Einfluß mehrmaliger Infusionen von Plasmasubstituten auf die Blutgerinnung des Menschen

INAUGURAL - DISSERTATION
zur Erlangung des Doktorgrades
der gesamten Medizin der Hohen Medizinischen Fakultät
der Philipps - Universität zu Marburg

vorgelegt von

Hans-Joachim Scholz

aus Görlitz

Marburg 1969

Kleinoffsetdruck: Görich & Weiershäuser, Marburg

UNIV.
LEIDEN
BIBL.

Angenommen von der Medizinischen Fakultät
der Universität Marburg am 8. Dezember 1969
gedruckt mit Genehmigung der Fakultät
Dekan: Prof. Dr. rer. nat. P. Karlson
Referent: Priv.-Doz. Dr. med. K. H. Müller
Correferent: Prof. Dr. med. H. Oehmig

Inhaltsverzeichnis

		Seite
1)	EINLEITUNG	1
1.1)	Fragestellung	3
1.2)	Gerinnungsschema	4
2)	HAUPTTEIL	7
2.1)	Praktische Durchführung	7
2.11)	Untersuchungsmaterial	7
2.12)	Versuchsanordnung	10
2.13)	Untersuchungsmethoden	11
2.2)	Ergebnisse	18
2.21)	Statistik	18
2.22)	Graphische Darstellung	29
2.23)	Einzelauswertung	40
2.3)	Diskussion	42
3)	ZUSAMMENFASSUNG	48
4)	LITERATUR	50

Digitized by the Internet Archive
in 2026

https://archive.org/details/IA41534924_0030

1) EINLEITUNG:

Mit der zunehmenden Zahl der zugelassenen Kraftfahrzeuge nehmen die Unfälle und damit die Unfallverletzten zu. Die dringlichste Hilfe sollte bereits an der Unfallstelle schon vor dem Transport geleistet werden. Dabei ist neben einer richtigen Lagerung die Bekämpfung des Schockes die dringlichste Aufgabe. Die wesentliche Rolle beim Schock spielt das Mißverhältnis zwischen Gefäßkapazität und Gefäßinhalt mit der nachfolgenden Zentralisation (51, 82). Neben einer akuten Blutung können auch andere Faktoren, wie Angst, Schreck und vor allem Schmerz, über das vegetative Nervensystem Reaktionen auslösen, die das Regulationsvermögen, die Selbststeuerung des Kreislaufes, zum Erliegen bringen. Auch toxische Faktoren können einen Schock auslösen. Welchem dieser Faktoren der Hauptwert bei der Entstehung des Schockes zuzuschreiben ist, wird noch diskutiert (12).

In den operativen Fächern spielt der Schock mit Blutverlust die führende Rolle. Die akute Lebensbedrohung ist somit Folge eines Volumenmangels. Der entstehende Schock ist nach AHNEFELD et al. (3) ein alleiniges Volumenproblem, der ausgebildete Schock dagegen wird zu einem Problem der kapillären Mangeldurchblutung (Mikrozirkulation) mit der daraus resultierenden Hypoxidose der Gewebe. Ein beherrschbarer reversibler Schock darf also durch Zuwarten oder falsche Anordnungen nicht in einen unbeherrschbaren irreversiblen Schock entarten (38). STEIN (82) fordert deshalb die Substitution eines Volumenverlustes innerhalb von zwei Stunden. AHNEFELD (2) stellt bei seinen Forderungen für eine Schocktherapie den Volumenersatz an erste Stelle.

"Blutverlust soll durch Blut ersetzt werden". Dieser Satz hat auch heute noch volle Gültigkeit (11, 12, 33, 38, 43, 72). Da aber für Blutgruppenbestimmungen, Kreuzproben und evtl. Vorproben eine gewisse Zeit benötigt wird, bis die

entsprechende Konserve griffbereit ist, vergeht oft wertvolle Zeit, die häufig lebensrettend sein kann (31, 35, 38). Außerdem kann sich der Vorrat an Blutkonserven einer bestimmten Blutgruppe - besonders bei seltenen - schnell erschöpfen (72).
Zusätzlich ist jede Bluttransfusion mit gewissen Gefahren verbunden, wie z. B. Unverträglichkeitsreaktionen, Sensibilisierung, Übertragung einer Virushepatitis. Letztere soll nach CREUTZFELDT u. Mit. (15) bei Einzeltransfusionen eine Häufigkeit von 10,6 %, bei Massivtransfusionen 22,4 % betragen, wobei die anikterische Form dreimal häufiger als die ikterische sein soll. BAADER und SCHNEIDER (6) geben eine Gesamtnebenwirkungsquote von 6,92 % an.
SPIELMANN (81) empfiehlt deshalb jedem Arzt in der Indikationsstellung einen "gewissen negativen Vorspann", eine angemessene negative Grundeinstellung zur Transfusion. Auch WOLLHEIM und SCHNEIDER (84) fordern schärfere Indikationsstellungen für Transfusionen, CREUTZFELDT et al. (15) sogar eine Reduzierung auf vitale Indikationen. HENSCHEL (42) sieht z. B. in einem Blutverlust bis zu 30 % nur eine relative Indikation zur Bluttransfusion. Auch ist die Haltbarkeit einer Konserve begrenzt, so daß nur eine gewisse Bevorratung möglich ist und in Katastrophen- und Notfallsituationen, auch in Ferienzeiten, oft nicht genügend Blut vorhanden sein wird. So muß man auf einen anderen Blutersatz ausweichen (33, 38, 72), z. B. kolloidale Lösungen.
Nach SCHWARTZKOPFF (77) kann ein Blutverlust bis 30 % der Gesamtblutmenge allein durch Dextran ersetzt werden. SCHERER und WUNSCH (72) geben dasselbe für Haemaccel an. Zwar fehlt sämtlichen Plasmasubstituten die Möglichkeit des O_2-Transportes sowie der spezifischen Funktionen der menschlichen Eiweiße, wie Pufferwirkung, Transportfähigkeit, Infektabwehr usw. (3, 10), doch können sie den Kreislauf so lange unterstützen, bis der Organismus aus eigener Kraft das hämodynamische Gleichgewicht wieder hergestellt hat (72), oder aber bis eine Therapie mit Blut anlaufen kann (4, 42, 44). Im allgemeinen

reicht die Hälfte des Erythrozytenvolumens zum Sauerstofftransport aus (82).
Da man auch bei größeren Operationen mit Blutverlust rechnen muß, kann man vor solchen Eingriffen eine wirkungsvolle Schockprophylaxe betreiben und damit wertvolles Blut sparen. Hierauf beruht die intensive Operationsvorbereitung, mit der man Herz und Kreislauf des Patienten durch eine praeoperative Behandlung mit Digitalis und Infusionen in einen optimalen Zustand zu versetzen versucht (69, 72).
Von den Plasmasubstituten sind besonders Dextran- und Gelatinepräparate von Bedeutung, wobei der Volumeneffekt des Dextran größer als der der Gelatine ist (3, 30, 32).

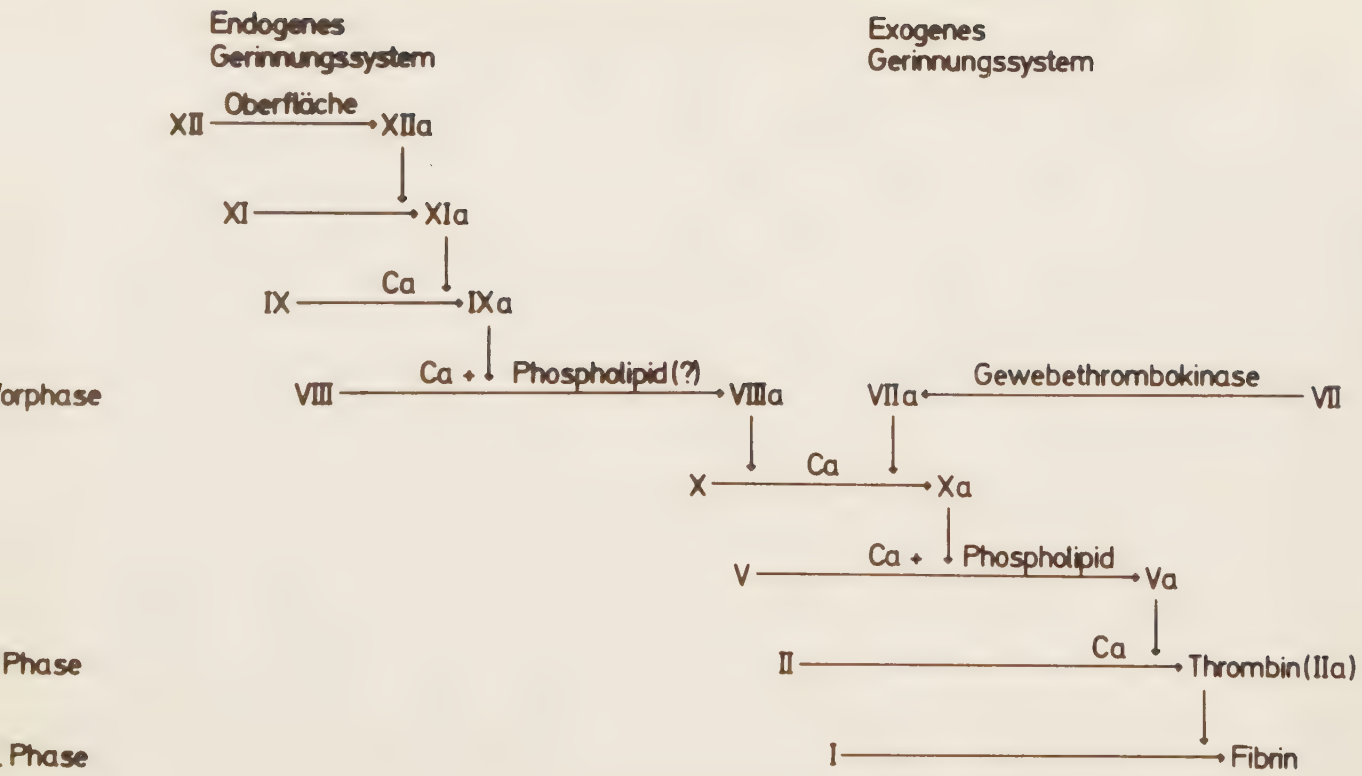
1.1) Fragestellung:

Während früher der Volumeneffekt der Plasmaexpander Mittelpunkt der Diskussion war, sind in den letzten Jahren die Nebenwirkungen mehr in den Vordergrund getreten, z. B. die Wirkung auf die Hämostase. Wenn auch von einem Plasmaexpander gefordert wird, daß er den Hämostasemechanismus nicht beeinflußt (3, 35, 61, 72), so hat sich doch gezeigt, daß die Infusion von Blutersatzflüssigkeiten in Abhängigkeit vom verwendeten Präparat und dessen Dosis zu Veränderungen der Blutgerinnung führt (22, 23, 49, 55, 60, 63, 67, 70).
Alle bisher zu diesem Thema durchgeführten Untersuchungen unterscheiden sich natürlich in ihrer Versuchsanordnung, z. B. hinsichtlich Infusionsmenge und -geschwindigkeit, aber immer wurde nur die Wirkung einer einmaligen Infusion untersucht. Somit blieb die Frage ungeklärt, ob sich bei wiederholten Infusionen von Plasmasubstituten ein kumulativer Effekt auf die Blutgerinnung nachweisen läßt. Dieser Frage wird in der vorliegenden Arbeit nachgegangen.

1.2) Gerinnungsschema:

Eine schematische Darstellung von den Vorgängen des Gerinnungsablaufes gibt die Gerinnungskaskade nach DAVIE und MAC FARLANE (17, 19, 57). Dabei ist die vor über 50 Jahren von MORAWITZ geschaffene Anschauung auch heute noch das Grundgerüst geblieben. An dem sehr komplizierten Gerinnungsvorgang sind 13 Faktoren beteiligt.
Der Gerinnungsmechanismus ist hier in einer Kaskade so dargestellt, daß jeder Gerinnungsfaktor die inaktive Vorstufe eines Fermentes darstellt (in der Abbildung mit römischer Ziffer bezeichnet), das die nächstfolgende Vorstufe zum aktiven Ferment (in der Abbildung mit a bezeichnet) aktiviert, bis das Endprodukt, Fibrin, erreicht ist.
Das Zusammenwirken von zwei, vielleicht in seltenen Fällen von drei Reaktionspartnern ist aber noch nicht ausreichend bewiesen.
Das Internationale Kommitee für Blutgerinnungsfaktoren hat den Gebrauch der Anhängesilbe "a" für die Benennung abgeleiteter Produkte nicht anerkannt, doch ist es ein gelegener Kunstgriff, um die Aktivierung eines Faktors anzuzeigen (57).
Für den Gerinnungsvorgang sind zwei Systeme von Bedeutung. Bei dem einen (Intrinsic System) beteiligen sich nur im Blut enthaltene Stoffe, bei dem anderen (Extrinsic System) außerdem Gewebesaft. Die Gerinnung im endogenen System wird durch Aktivierung des Hagemann-Faktors an einer benetzbaren Oberfläche, die Gerinnung im exogenen System durch Freisetzung von Gewebethrombokinase aus zerstörten Zellen ausgelöst.
Teilt man den Gerinnungsvorgang in Phasen ein, so erfolgt in der als Vorphase bezeichneten Reaktionsfolge die Bildung des Prothrombinumwandlungsfaktors, früher Thrombokinase genannt. In der I. Phase vollzieht sich die Umwandlung von Prothrombin zu Thrombin, in der II. Phase die Bildung von Fibrin (17, 18, 19, 20, 57). In unserer Arbeit dient für die Bestimmung der Gesamtgerinnungszeit die Rekalzifizierungszeit nach HOWELL, für die Vorphase der Plasmathrombokinasebildungstest nach

BIGGS, DOUGLAS und MAC FARLANE, für die I. Phase die Thromboplastinzeit nach QUICK, für die II. Phase die Plasmathrombingerinnungszeit, außerdem werden spezifisch die Faktoren I, II, V/VI, VII, VIII und IX bestimmt.



Gerinnungskaskade nach MAC FARLANE und DAVIE

2) HAUPTTEIL:

2.1) Praktische Durchführung

2.11) Untersuchungsmaterial

Es wurden folgende Infusionslösungen verwandt:

2.111) Gelifundol,

ein Oxypolymerisat aus depolimerisierter Gelatine, die mit einem bifunktionellen Aldehyd wieder vernetzt ist.

Zusammensetzung:

modifizierte Oxypolygelatine	5,5 g
Na^+	0,299 g
Ca^{++}	0,0024 g
Cl^-	0,3546 g
Sorbit	1,26 g

Elektrolytkonzentration in mval/l

Na^+	130
Ca^{++}	1,2
Cl^-	100

Mittleres Molekulargewicht	30000
Halbwertzeit	4 Std.

Gelifundol zeigt nach HARRFELDT (38) keine Speicherschäden bzw. entzündliche oder degenerative Veränderungen an Organen. Örtliche und allgemeine Unverträglichkeiten sind nicht bekannt. Eine Beeinträchtigung der Nierenfunktion wurde nicht beobachtet (41, 56). Bei Versuchen in vitro kann Gelifundol durch Pepsin und Trypsinogen abgebaut werden, so daß man annimmt, daß es vom Körper teilweise ausgeschieden, z. T. aber zum Aufbau körpereigenen Eiweißes herangezogen wird (38).

2.112) Haemaccel,

ein Polymerisat aus thermisch gespaltener Rinderknochen-Gelatine, die über Harnstoffbrücken vernetzt worden ist.

Zusammensetzung:

Polymerisat aus abgebauter Gelatine	3,5	g
NaCl	0,85	g
KCl	0,038	g
$CaCl_2$	0,07	g
Aqua dest. steril (pyrogenfrei) ad	100,0	

Elektrolytkonzentration in mval/l

Na^+	145
K^+	5,1
Ca^+	12,5
Cl^-	162,6

Mittleres Molekulargewicht	35000
Halbwertzeit	4 1/2 Std.

Haemaccel wird nicht gespeichert (50, 61) und zeigt auch sonst keine morphologischen Schäden (54). Es hat keine toxischen (11,12, 27, 32, 50, 59, 78) und keine antigenen Eigenschaften (11, 12, 27, 31, 50, 59, 74, 78). Es zeigt keinen Einfluß auf die Blutserologie (10, 27, 31, 59, 71). Störungen der Nierenfunktion wurden nicht beobachtet (29, 58, 59, 72), ebenfalls keine Änderung der Serumelektrolyte (12, 24, 50). Es wird fermentativ abgebaut und zu ca. 75 % durch die Nieren ausgeschieden bzw. assimiliert (12, 50, 61, 72, 74), ein Teil wird über den Darm ausgeschieden (40).

2.113) Macrodex, 6 %ige Dextranlösung:

Dextran ist ein Polysaccharid, das bei Wachstum des Bacteriums Leuconostoc mesenteroides B 512 in zuckerhaltigen Medien gewonnen wird. Es ist aus Glucoseeinheiten aufgebaut, wobei die 1-6-Glucosidbindungen (96 %) überwiegen, während

die Verzweigungen durch 1-3- und 1-4-Brücken gebildet werden (5, 35).

Zusammensetzung:

Dextran		6,0	g
Na^+		0,322	g
K^+		0,039	g
Ca^{++}		0,01	g
Mg^{++}		0,0036	g
Cl^-		0,366	g
Lactat		0,4842	g
Aqua bidest.	ad	100,0	ml

Elektrolytkonzentration in mval/l	
Na^+	140
K^+	10
Ca^{++}	5
Mg^{++}	3
Cl^-	103

Mittleres Molekulargewicht	70000
Halbwertzeit	6 Std.

Macrodex zeigt keine Speicherung (35,54). Die RES-Funktion soll nach OEFF, GRUBER und BURRI (36, 64) nicht gestört werden. Es wirkt nicht toxisch (32, 35) und zeigt keine antigenen Eigenschaften (34, 35). EICHLER und STEPHAN (21) fanden keine Änderungen der Serumelektrolyte. 30 % werden unverändert über die Niere ausgeschieden, 30 % über den Magen-Darm-Trakt eliminiert (75).
AMMON (5) wies ein dextranspaltendes Ferment in Milz, Leber und Niere nach. LINDNER (54) glaubt, daß auch in den Lymphknoten Dextranase vorhanden ist. Außerdem führt er die Lunge als Ausscheidungsorgan an.

2.114) Macrodex/Haemaccel:
Es wurden zuerst 500 ml Macrodex infundiert, anschließend 500 ml Haemaccel.

2.12) Versuchsanordnung:

Die Untersuchungen wurden an 40 normovolämischen gynäkologischen Patientinnen über 50 Jahren vorgenommen, die mit Infusionen von Plasmaexpandern auf Operationen vorbereitet wurden. An den zwei der Operation vorausgehenden Tagen wurden jeweils 1000 ml eines Plasmaexpanders morgens um 9.oo Uhr über 5 Stunden infundiert. Um an unausgewählten Kollektiven untersuchen zu können, bildeten wir vier Gruppen von je 10 Patientinnen. Die Zuordnung zu einem bestimmten Präparat erfolgte nach dem Anfangsbuchstaben des Familiennamens: A - F Macrodex, G - K Haemaccel, L - R Macrodex/Haemaccel, S - Z Gelifundol.
Die Blutentnahmen wurden vor der 1. Infusion (0-Wert), nach deren Ende (5-h-Wert), vor der 2. Infusion (24-h-Wert) sowie direkt nach (29-h-Wert) und 5 Stunden nach der 2. Infusion (34-h-Wert) und praeoperativ (48-h-Wert) durchgeführt.
Es wurden jeweils 10 ccm Citratblut (1 Teil 3,8 %ige Natriumcitratlösung und 9 Teile Blut) entnommen. Ca. 1 ccm Citratblut wurde sofort zur Aufhebung einer evtl. vorhandenen erhöhten Fibrinolyse zu einem Tropfen ε-Aminocapronsäure (= 1 mg) gegeben und zur sofortigen Bestimmung der Fibrinogenzeit benutzt. Das restliche Citratblut wurde zur Gewinnung von Plasma 15 Minuten bei 3000 Umdrehungen/Minute zentrifugiert. Außerdem wurde zur Gewinnung von Serum, das für den Biggs-Test benötigt wurde, ca. 5 ccm Nativblut in einem Röhrchen entnommen, so lange leicht bewegt, bis das Blut zu gerinnen begann und dann für 2 Stunden in ein Wasserbad bei 37° C gestellt. Durch 15 Minuten langes Zentrifugieren bei 3000 Umdrehungen/Minute wurde das Serum von den Blutzellen und Fibrin getrennt.
Plasma und Serum wurden abpipettiert und bei -20 bis -30° C bis zur Untersuchung eingefroren.

2.13) Untersuchungsmethoden:

Sämtliche Versuche wurden mit dem Coagulometer nach SCHNITGER und GROSS ausgeführt.

Das Coagulometer arbeitet nach der Häkchen-Methode, d. h. der Gerinnungszeitpunkt wird dadurch ermittelt, daß ein in regelmäßigen Zeitabständen durch den Gerinnungsansatz gezogenes Platinhäkchen im Augenblick der Gerinnung ein Fibrinfädchen aus der Flüssigkeit herauszieht.

Die Prüfröhrchen mit dem Gerinnungsansatz befinden sich in einem aus Aluminiumkörper bestehenden Thermostaten bei 37° C.

Beim Einpipettieren der letzten Substanz drückt man auf den Knopf des Impulszählers und stellt ihn damit auf Null. In dem Augenblick, in dem die Gerinnung ausgelöst wird, läßt man den Knopf los und setzt damit den Impulszähler in Gang. Das Meß-Intervall beträgt 1/2 Sekunde; somit beträgt die erzielbare Genauigkeit $\pm$ 1/4 Sekunde.

Nach Ingangsetzen des Impulszählers wird der Elektrodenhalter mit den Platinhäkchen in die Führungsschiene der zugehörigen Meßstelle eingeführt.

Nach Eintritt der Gerinnung wird der Impulszähler automatisch gestoppt. Die Gerinnungszeit ist in Halbsekunden abzulesen.

Nach jeder Messung werden die Platin-Iridium-Elektroden durch kurzes Ausglühen gereinigt (76).

Zu jeder Methode wird nach den Normwerten die methodische Fehlerbreite (σ) angegeben (68):

$$\sigma = \pm \sqrt{\frac{\sum x^2}{n - 1}}$$

σ = Standardabweichung
x = Differenz der Einzelwerte zum Mittelwert
n = Zahl der Messungen

2.131) Plasma-Rekalzifizierungszeit (79):

Citratplasma, in dem die Calciumionen gebunden sind, gerinnt nach Zugabe von Calciumionen. Die Rekalzifizierungszeit ist abhängig von den Faktoren VIII, IX, X, Plättchenfaktor 3, Heparin und Antithrombokinase.

Technik:

Reagenzien:

Aqua dest.

m/40 $CaCl_2$-Lösung

Ausführung:

Zu einem im Coagulometer stehenden Röhrchen werden 0,1 ml Citratplasma und 0,1 ml Aqua dest. zugesetzt. Nach 30 Sekunden wird der Ansatz mit 0,1 ml m/40 $CaCl_2$-Lösung versetzt. Gleichzeitig wird der Knopf des Impulszählers gedrückt.

Normwerte:

60 bis 140 Sekunden.

Methodische Fehlerbreite:

$\sigma = \pm 3{,}05$

$x = \pm 4{,}29$ %.

2.132) Plasma-Thrombokinase-Bildungstest (79):

Das Prinzip des Testes beruht auf einer Zweiphasenmethode, wobei sich in der ersten Phase die Bildung der aktiven Plasmathrombokinase unter Beteiligung von Faktor V, Faktor VIII, Faktor IX, Faktor X, Thrombozytenfaktor 3 und Calciumionen vollzieht, deren Aktivität dann in der zweiten Phase an thrombozytenarmem Plasma bestimmt wird.

Technik:

Reagenzien:

Substratplasma Behringwerke (thrombozytenarmes Plasma, das die im Test benötigten Faktoren I und II enthält).

Der Inhalt einer Ampulle wird in 1 ml dest. Wasser gelöst.

Normales Humanserum Behringwerke.

Der Inhalt einer Ampulle wird in 2 ml 0,9 %iger NaCl gelöst und entspricht dann einer Normalserumverdünnung von 1 : 10.

Humantrockenthrombozyten Behringwerke.

Der Inhalt einer Ampulle mit 5 mg wird in einem Reagenzgläschen mit 5 ml dest. Wasser versetzt und zwei Minuten kräftig geschüttelt.

Aluminiumhydroxyd-Suspension 1 %ig
Diäthylbarbiturat-Acetat-Pufferlösung pH 6,7
m/40 $CaCl_2$-Lösung

Ausführung:

1 ml Citratplasma wird mit 0,1 ml Aluminiumhydroxyd-Suspension versetzt, 3 Minuten bei 37° C inkubiert und jede Minute bewegt. Anschließend wird 5 Minuten bei 3000 Umdrehungen/Minute zentrifugiert. Der Überstand wird 1 : 5 mit 0,9 %iger NaCl verdünnt. Aluminiumhydroxyd-adsorbiertes Plasma enthält Faktor I, Faktor V, Faktor VIII; die Faktoren II, VII, IX und X werden durch Aluminiumhydroxyd adsorbiert.

Das Patientenserum wird 1 : 10 mit 0,9 %iger NaCl verdünnt. Serum enthält die Faktoren VII, IX und X, es fehlen die Faktoren I, II, V und VIII.

Vor Versuchsbeginn werden in 8 im Coagulometer stehende Röhrchen je 0,1 ml Substratplasma und 0,1 ml Diäthylbarbiturat-Acetat-Puffer pH 6,7 pipettiert. In ein weiteres im Coagulometer stehendes Röhrchen werden 0,3 ml Aluminiumhydroxyd-adsorbierte Plasmaverdünnung, 0,3 ml Patientenserumverdünnung, 0,3 ml Thrombozytensuspension pipettiert. Nach kurzem Umschütteln wird die Mischung mit 0,3 ml m/40 $CaCl_2$-Lösung versetzt und gleichzeitig eine Stoppuhr in Gang gesetzt. Im Abstand von je einer Minute werden dann Mengen von 0,1 ml dieses Ansatzes in die Röhrchen mit dem Substratplasma pipettiert und die Gerinnungszeit gemessen.

Bei der Bestimmung von Faktor VIII werden Patientenplasma und Normalserum verwendet, bei Faktor IX Normalplasma und Patientenserum. Werden Patientenplasma und Patientenserum benutzt, bestimmt man die Thrombokinasebildung des Patienten.

Normwerte:

Nach 2 bis 4 Minuten Aktivierungszeit 10 - 14 Sekunden.

Methodische Fehlerbreite:

Faktor VIII + IX	$\sigma = \pm 0{,}33$	$x = \pm 2{,}06$ %
Faktor VIII	$\sigma = \pm 0{,}53$	$x = \pm 3{,}7$ %
Faktor IX	$\sigma = \pm 0{,}55$	$x = \pm 2{,}8$ %

2.133) Thromboplastinzeit nach QUICK (79):

Außer Calciumionen wird dem Plasma bei der Rekalzifizierung eine optimale Menge Gewebsthrombokinase zugesetzt. Mit dieser Einphasengerinnungszeit-Bestimmung wird ein Summationseffekt erfaßt, an dem Prothrombin und die die Thrombinbildung beschleunigenden Umwandlungsfaktoren des Plasmas Faktor V/VI, Faktor VII, Faktor X sowie Antithrombine und Fibrinogen beteiligt sind.

Technik:

Reagenzien:

Thromboplastin-Lösung Roche

m/40 $CaCl_2$-Lösung

Ausführung:

Zu einem im Coagulometer stehenden Röhrchen mit 0,1 ml Citratplasma werden mit einer Tuberkulinspritze 0,1 ml Thrombokinase und 0,1 ml $CaCl_2$-Lösung zugesetzt. Gleichzeitig wird der Knopf des Impulszählers gedrückt.

Auswertung:

Die in Sekunden ermittelten Gerinnungszeiten werden in Prozenten der Gerinnungszeiten von Normalplasmaverdünnungen abgelesen.

Normwerte:

13,5 bis 15 Sekunden (72 - 100 %).

Methodische Fehlerbreite:

$\sigma = \pm 0{,}46$

$x = \pm 3{,}36$ %

2.134) Einphasenverfahren zur spezifischen Bestimmung von
Prothrombin (Faktor II)
Pro-/Accelerin (Faktor V/VI)
Convertin (Faktor VII) (79)

Prothrombin (Faktor II):

Prothrombin kann spezifisch nach einem Einphasenverfahren bestimmt werden, wenn das zu untersuchende Plasma zu einem Substrat gegeben wird, das alle Gerinnungsfaktoren außer Prothrombin im Überschuß enthält.

Technik:

Reagenzien:

Prothrombin-Reagens-Behringwerke (enthält Faktor V, Faktor VII, Faktor X, Fibrinogen und Thrombokinase). Der Inhalt einer Ampulle wird in 1 ml dest. Wasser gelöst.

m/40 $CaCl_2$-Lösung

Diäthylbarbiturat-Acetat-Puffer pH 7,6

Ausführung:

Das Citratplasma wird 1 : 20 mit Diäthylbarbiturat-Acetat-Puffer pH 7,6 verdünnt. In ein im Coagulometer stehendes Röhrchen werden 0,2 ml der Plasmaverdünnung und 0,2 ml Prothrombin-Reagens pipettiert, nach 30 Sekunden Vorwärmezeit 0,1 ml $CaCl_2$-Lösung zugesetzt und die Gerinnungszeit gemessen.

Auswertung:

Die erhaltene Gerinnungszeit ist proportional dem Prothrombingehalt des untersuchten Plasmas.

Pro/Accelerin (Faktor V/VI):

Faktor V/VI kann wie Prothrombin in einer spezifischen Einphasenbestimmung bestimmt werden, wobei das verwendete Reagens Faktor II, Faktor VII, Faktor X, Fibrinogen und Thrombokinase, nicht jedoch Faktor V/VI enthält.

Die Ausführung der Reaktion entspricht der der Prothrombinbestimmung. Die Gerinnungszeit ist hier ebenfalls proportional dem Faktor V/VI-Gehalt des untersuchten Plasmas.

Convertin (Faktor VII):

Auch der Faktor VII kann in einem Einphasenverfahren spezifisch mit Hilfe eines Substrates bestimmt werden, das Faktor II, Faktor V, Faktor X, Fibrinogen und Thrombokinase, jedoch nicht Faktor VII enthält. Die Ausführung der Bestimmung und die Auswertung entsprechen denen bei der Prothrombin- und Accelerin-Bestimmung.

Normwerte:
Faktor II 33 bis 42 Sekunden
Faktor V 36 bis 45 Sekunden
Faktor VII 32 bis 39 Sekunden
Methodische Fehlerbreite:
Faktor II $\sigma = \pm 1{,}13$
$x = \pm 3{,}4$ %
Faktor V $\sigma = \pm 0{,}66$
$x = \pm 1{,}83$ %
Faktor VII $\sigma = \pm 0{,}75$
$x = \pm 2{,}03$ %

2.135) Plasma-Thrombin-Gerinnungszeit (79):

Die Plasma-Thrombin-Gerinnungszeit beruht im Prinzip auf der Messung von Plasma-Gerinnungszeiten nach Zugabe standardisierter Thrombinmengen. Sie wird beeinflußt durch den Gehalt des Plasmas an Antithrombin II, Antithrombin III, Fibrinogen (Antithrombin I) und Fibrinogenabbauprodukten (Antithrombin VI).

Technik:

Reagenzien:

Aqua dest.
Test-Thrombin Behringwerke
Der Inhalt eines Fläschchens Test-Thrombin mit 60 NIH-Einheiten wird in 1 ml dest. Wasser gelöst und als Thrombinstammlösung in Eiswasser aufbewahrt.

Ausführung:

Unmittelbar vor Beginn der Bestimmung wird ein Teil der Stammlösung 1 : 10 mit dest. Wasser verdünnt. In einem im Coagulometer stehenden Röhrchen werden 0,1 ml Citratplasma und 0,1 ml dest. Wasser 20 - 30 Sekunden vorgewärmt, dann wird 0,1 ml der Thrombinverdünnung hinzugefügt und die Gerinnungszeit gemessen.

Normwerte:
18 bis 25 Sekunden.
Methodische Fehlerbreite:
σ = $\pm$ 0,88
x = $\pm$ 3,96 %

2.136) Fibrinogenzeit (Vollblutmikromethode, in Anlehnung an die Bestimmungsmethoden von SCHNEIDER, SCOTT, CLAUS u.a.) (39):

Citratblut wird mit einer relativ großen Menge Thrombin zur Gerinnung gebracht. Die Fibrinogenzeit gibt die Plasmafibrinogenkonzentration an, sie reagiert kaum auf andere Einflüsse des Gerinnungssystems.

Technik:

Reagenzien:

Diäthylbarbiturat-Acetat-Puffer pH 6,7
Topostasin Roche 3000 NIH-Einheiten steriles Thrombin
Der Inhalt einer Flasche wird in 60 ml Aqua dest. gelöst und in kleinen Portionen in silikonisierten Röhrchen bei -20 bis -30° C eingefroren (1 ml entspricht 50 NIH-Einheiten Thrombin).

Ausführung:

In einem im Coagulometer stehenden Röhrchen werden 0,2 ml einer Citratblutverdünnung (1 : 10 mit Diäthylbarbiturat-Acetat-Puffer pH 6,7) 30 Sekunden vorgewärmt. Anschließend werden 0,2 ml Thrombin (Topostasinlösung) zugegeben und die Gerinnungszeit gemessen.

Auswertung:
Der Fibrinogengehalt kann auf einer Eichkurve abgelesen werden.
Normwerte:
12,5 Sekunden.
Methodische Fehlerbreite:
σ = $\pm$ 0,54
x = $\pm$ 4,2 %

2.2) Ergebnisse:

2.21) Statistik:

Die statistische Auswertung erfolgte mit den in Sekunden gemessenen Werten. Als Ausgangswert diente der Null-Wert des jeweiligen Plasmas. Die statistischen Berechnungen wurden also mit den Absolutwerten durchgeführt.

$$\sigma = \pm \sqrt{\frac{\sum x^2}{n - 1}}$$

$$t = \frac{M_1 - M_2}{\sqrt{\frac{\sigma_1^2}{n_2} + \frac{\sigma_2^2}{n_1}}}$$

x = Differenz der Einzelwerte vom Mittelwert

t = Signifikanz

$M_1 - M_2$ = Differenz der Mittelwerte

σ = Standardabweichung

n = Zahl der Einzelmessungen

p = Irrtumswahrscheinlichkeit

Die entsprechenden p-Werte wurden der Geigy-Tabelle entnommen (28).

Die statistischen Ergebnisse wurden nach Untersuchungsmethoden in Tabellen zusammengestellt.

Rekalzifizierungszeit in Sekunden

Infusionslösung		Stunden nach der 1. Infusion 0	5	24	29	34	48
Macrodex		70,4	72,8	73,0	72,1	72,7	72,1
	0	--	0,65	0,8	0,8	0,7	0,8
	5	--	--	0,96	0,9	0,99	0,9
p bezogen auf	24	--	--	--	0,85	0,95	0,9
Stunden-Wert	29	--	--	--	--	0,9	--
	34	--	--	--	--	--	0,9
Haemaccel		72,5	69,1	74,3	72,5	71,7	73,0
	0	--	0,5	0,75	--	0,9	0,95
	5	--	--	0,2	0,4	0,5	0,3
p bezogen auf	24	--	--	--	0,7	0,6	0,8
Stunden-Wert	29	--	--	--	--	0,9	0,95
	34	--	--	--	--	--	0,65
Macrodex/Haemaccel		81,7	73,9	78,4	79,1	79,5	84,5
	0	--	0,2	0,6	0,7	0,75	0,7
	5	--	--	0,45	0,3	0,3	0,1
p bezogen auf	24	--	--	--	0,9	0,9	0,4
Stunden-Wert	29	--	--	--	--	0,95	0,45
	34	--	--	--	--	--	0,5
Gelifundol		78,8	74,5	81,5	76,8	77,5	80,3
	0	--	0,45	0,7	0,8	0,9	0,8
	5	--	--	0,3	0,7	0,7	0,3
p bezogen auf	24	--	--	--	0,55	0,65	0,9
Stunden-Wert	29	--	--	--	--	0,95	0,6
	34	--	--	--	--	--	0,7

Biggstest in Sekunden

Infusionslösung		Stunden nach der 1. Infusion 0	5	24	29	34	48
Macrodex		13,8	13,3	13,3	13,9	14,8	13,8
	0	--	0,3	0,3	0,85	< 0,05	--
	5	--	--	--	0,4	< 0,02	0,4
p bezogen auf	24	--	--	--	0,4	< 0,02	0,4
Stunden-Wert	29	--	--	--	--	0,2	0,9
	34	--	--	--	--	--	0,1
Haemaccel		13,1	13,0	13,7	13,2	13,2	13,0
	0	--	0,75	0,075	0,8	0,8	0,75
	5	--	--	> 0,05	0,6	0,6	--
p bezogen auf	24	--	--	--	0,2	0,2	0,05
Stunden-Wert	29	--	--	--	--	--	0,65
	34	--	--	--	--	--	0,6
Macrodex/Haemaccel		13,5	14,1	12,8	13,9	13,6	14,1
	0	--	0,3	0,2	0,55	0,85	0,15
	5	--	--	0,07	0,8	0,5	--
p bezogen auf	24	--	--	--	0,15	0,25	< 0,02
Stunden-Wert	29	--	--	--	--	0,7	0,75
	34	--	--	--	--	--	0,4
Gelifundol		12,9	13,9	12,8	13,0	12,6	12,8
	0	--	0,1	0,8	0,8	0,4	0,8
	5	--	--	0,1	0,15	< 0,05	0,1
p bezogen auf	24	--	--	--	0,7	0,7	--
Stunden-Wert	29	--	--	--	--	0,3	0,7
	34	--	--	--	--	--	0,7

Infusionslösung		Faktor VIII-Zeit in Sekunden Stunden nach der 1. Infusion 0	5	24	29	34	48
Macrodex		12,2	12,4	12,4	12,5	12,8	12,3
	0	--	0,6	0,65	0,5	0,2	0,8
	5	--	--	--	0,8	0,4	0,8
p bezogen auf	24	--	--	--	0,8	0,4	0,8
Stunden-Wert	29	--	--	--	--	0,55	0,7
	34	--	--	--	--	--	0,3
Haemaccel		12,5	12,2	12,3	12,3	12,2	12,3
	0	--	0,55	0,6	0,65	0,5	0,7
	5	--	--	0,8	0,85	--	0,85
p bezogen auf	24	--	--	--	--	0,8	--
Stunden-Wert	29	--	--	--	--	0,8	--
	34	--	--	--	--	--	0,8
Macrodex/Haemaccel		12,7	12,4	12,1	12,5	12,4	12,5
	0	--	0,55	0,2	0,65	0,55	0,7
	5	--	--	0,45	0,8	--	0,85
p bezogen auf	24	--	--	--	0,2	0,4	0,4
Stunden-Wert	29	--	--	--	--	0,75	--
	34	--	--	--	--	--	0,85
Gelifundol		12,4	12,9	11,9	12,4	12,1	12,2
	0	--	0,2	0,25	--	0,45	0,65
	5	--	--	0,035	0,3	0,05	0,1
p bezogen auf	24	--	--	--	0,3	0,65	0,5
Stunden-Wert	29	--	--	--	--	0,5	0,7
	34	--	--	--	--	--	0,8

Faktor IX-Zeit in Sekunden

Infusionslösung		Stunden nach der 1. Infusion 0	5	24	29	34	48
Macrodex		13,9	14,5	14,4	14,6	14,4	15,2
	0	--	0,3	0,45	0,3	0,4	0,075
	5	--	--	0,9	0,65	0,9	0,35
p bezogen auf	24	--	--	--	0,8	--	0,3
Stunden-Wert	29	--	--	--	--	0,8	0,45
	34	--	--	--	--	--	0,3
Haemaccel		13,6	14,1	14,6	14,1	14,3	13,7
	0	--	0,3	0,035	0,3	0,3	0,8
	5	--	--	0,3	--	0,8	0,4
p bezogen auf	24	--	--	--	0,3	0,65	0,075
Stunden-Wert	29	--	--	--	--	0,8	0,45
	34	--	--	--	--	--	0,4
Macrodex/Haemaccel		13,9	14,3	14,2	14,0	14,4	14,6
	0	--	0,7	0,7	0,9	0,5	0,4
	5	--	--	0,9	0,8	0,9	0,75
p bezogen auf	24	--	--	--	0,75	0,8	0,7
Stunden-Wert	29	--	--	--	--	0,7	0,55
	34	--	--	--	--	--	0,8
Gelifundol		13,5	14,1	13,9	13,3	13,4	13,9
	0	--	0,5	0,6	0,75	0,9	0,5
	5	--	--	0,85	0,3	0,4	0,8
p bezogen auf	24	--	--	--	0,45	0,5	--
Stunden-Wert	29	--	--	--	--	0,85	0,2
	34	--	--	--	--	--	0,3

Thromboplastinzeit in Sekunden

Infusionslösung		Stunden nach der 1. Infusion 0	5	24	29	34	48
Macrodex		14,0	13,9	14,2	14,0	14,2	13,9
	0	--	0,7	0,5	--	0,5	0,8
	5	--	--	0,3	0,7	0,3	--
p bezogen auf	24	--	--	--	0,5	--	0,5
Stunden-Wert	29	--	--	--	--	0,55	0,8
	34	--	--	--	--	--	0,5
Haemaccel		14,3	14,3	14,6	14,4	14,6	14,4
	0	--	--	0,5	0,8	0,5	0,85
	5	--	--	0,5	0,8	0,5	0,85
p bezogen auf	24	--	--	--	0,7	--	0,7
Stunden-Wert	29	--	--	--	--	0,65	--
	34	--	--	--	--	--	0,7
Macrodex/Haemaccel		14,4	14,2	14,0	14,1	14,5	14,0
	0	--	0,8	0,6	0,7	0,9	0,6
	5	--	--	0,8	0,9	0,7	0,8
p bezogen auf	24	--	--	--	0,9	0,6	--
Stunden-Wert	29	--	--	--	--	0,65	0,9
	34	--	--	--	--	--	0,55
Gelifundol		13,8	13,6	14,0	13,5	13,7	13,4
	0	--	0,6	0,7	0,4	0,8	0,3
	5	--	--	0,4	0,8	0,8	0,6
p bezogen auf	24	--	--	--	0,3	0,5	0,2
Stunden-Wert	29	--	--	--	--	0,2	0,8
	34	--	--	--	--	--	0,35

Prothrombinzeit in Sekunden

Infusionslösung		Stunden nach der 1. Infusion 0	5	24	29	34	48
Macrodex		35,7	38,3	37,4	40,4	39,1	38,3
	0	--	0,2	0,4	< 0,05	0,1	0,2
	5	--	--	0,65	0,3	0,7	--
p bezogen auf	24	--	--	--	0,15	0,4	0,6
Stunden-Wert	29	--	--	--	--	0,5	0,3
	34	--	--	--	--	--	0,7
Haemaccel		36,6	37,2	38,1	38,9	37,9	38,8
	0	--	0,65	0,35	0,15	0,45	0,15
	5	--	--	0,55	0,3	0,7	0,3
p bezogen auf	24	--	--	--	0,6	0,9	0,7
Stunden-Wert	29	--	--	--	--	0,6	0,95
	34	--	--	--	--	--	0,6
Macrodex/Haemaccel		35,6	37,3	37,3	38,9	38,9	38,4
	0	--	0,5	0,5	0,2	0,2	0,3
	5	--	--	--	0,5	0,5	0,6
p bezogen auf	24	--	--	--	0,5	0,5	0,65
Stunden-Wert	29	--	--	--	--	--	0,8
	34	--	--	--	--	--	0,8
Gelifundol		34,4	35,8	35,2	36,4	35,7	36,2
	0	--	0,3	0,5	0,15	0,3	0,15
	5	--	--	0,7	0,7	0,95	0,75
p bezogen auf	24	--	--	--	0,4	0,7	0,4
Stunden-Wert	29	--	--	--	--	0,6	0,85
	34	--	--	--	--	--	0,65

Proaccelerinzeit in Sekunden

Infusionslösung		Stunden nach der 1. Infusion 0	5	24	29	34	48
Macrodex		41,2	43,6	44,0	46,2	46,5	44,2
	0	--	0,5	0,45	0,2	0,2	0,4
	5	--	--	0,9	0,45	0,4	0,85
p bezogen auf	24	--	--	--	0,5	0,5	0,95
Stunden-Wert	29	--	--	--	--	0,99	0,5
	34	--	--	--	--	--	0,5
Haemaccel		41,5	42,4	42,4	44,4	41,9	43,3
	0	--	0,85	0,8	0,5	0,93	0,65
	5	--	--	--	0,65	0,9	0,8
p bezogen auf	24	--	--	--	0,65	0,9	0,8
Stunden-Wert	29	--	--	--	--	0,55	0,8
	34	--	--	--	--	--	0,7
Macrodex/Haemaccel		43,4	45,3	43,8	46,8	45,6	44,8
	0	--	0,2	0,8	0,05	0,2	0,5
	5	--	--	0,4	0,3	0,85	0,8
p bezogen auf	24	--	--	--	0,1	0,3	0,65
Stunden-Wert	29	--	--	--	--	0,45	0,3
	34	--	--	--	--	--	0,7
Gelifundol		42,1	42,7	42,1	43,5	41,9	42,6
	0	--	0,7	--	0,35	0,9	0,7
	5	--	--	0,7	0,6	0,65	0,95
p bezogen auf	24	--	--	--	0,4	0,9	0,75
Stunden-Wert	29	--	--	--	--	0,4	0,6
	34	--	--	--	--	--	0,7

Proconvertinzeit in Sekunden

Infusionslösung		Stunden nach der 1. Infusion 0	5	24	29	34	40
Macrodex		34,7	37,3	37,1	40,0	38,4	37,2
	0	--	0,1	0,1	<0,005	0,015	0,1
	5	--	--	0,9	0,1	0,45	0,95
p bezogen auf	24	--	--	--	0,05	0,3	0,94
Stunden-Wert	29	--	--	--	--	0,3	0,075
	34	--	--	--	--	--	0,35
Haemaccel		35,2	36,7	36,8	38,2	37,5	37,4
	0	--	0,2	0,2	0,025	0,075	0,05
	5	--	--	0,95	0,3	0,55	0,55
p bezogen auf	24	--	--	--	0,3	0,6	0,6
Stunden-Wert	29	--	--	--	--	0,6	0,5
	34	--	--	--	--	--	0,94
Macrodex/Haemaccel		35,6	37,9	37,3	40,1	38,4	39,2
	0	--	0,3	0,3	0,05	0,2	0,1
	5	--	--	0,8	0,4	0,85	0,6
p bezogen auf	24	--	--	--	0,2	0,65	0,35
Stunden-Wert	29	--	--	--	--	0,5	0,7
	34	--	--	--	--	--	0,75
Gelifundol		34,9	36,5	36,0	37,3	36,6	37,5
	0	--	0,035	0,15	0,003	0,02	0,001
	5	--	--	0,5	0,3	0,9	0,2
p bezogen auf	24	--	--	--	0,1	0,45	0,075
Stunden-Wert	29	--	--	--	--	0,35	0,8
	34	--	--	--	--	--	0,25

Thrombinzeit in Sekunden

Infusionslösung		Stunden nach der 1. Infusion 0	5	24	29	34	48
Macrodex		20,9	17,8	18,5	16,6	17,1	17,0
	0	--	0,001	0,02	<0,001	<0,001	<0,001
	5	--	--	0,3	0,025	0,2	<0,1
p bezogen auf	24	--	--	--	0,01	0,05	0,025
Stunden-Wert	29	--	--	--	--	0,3	0,35
	34	--	--	--	--	--	0,8
Haemaccel		19,9	18,7	19,1	18,2	17,5	18,8
	0	--	0,3	0,4	0,1	0,02	0,3
	5	--	--	0,7	0,7	0,3	0,95
p bezogen auf	24	--	--	--	0,35	0,1	0,8
Stunden-Wert	29	--	--	--	--	0,5	0,6
	34	--	--	--	--	--	0,2
Macrodex/Haemaccel		19,7	17,1	17,7	16,8	16,8	17,5
	0	--	0,075	0,15	<0,05	<0,05	0,1
	5	--	--	0,6	0,8	0,8	0,7
p bezogen auf	24	--	--	--	0,4	0,4	0,85
Stunden-Wert	29	--	--	--	--	--	0,5
	34	--	--	--	--	--	0,5
Gelifundol		19,6	19,0	18,3	18,5	17,8	18,5
	0	--	0,7	0,35	0,4	0,2	0,4
	5	--	--	0,6	0,7	0,4	0,7
p bezogen auf	24	--	--	--	0,9	0,7	0,9
Stunden-Wert	29	--	--	--	--	0,55	--
	34	--	--	--	--	--	0,55

Fibrinogenzeit in Sekunden

Infusionslösung		Stunden nach der 1. Infusion 0	5	24	29	34	48
Macrodex		11,7	13,7	13,3	14,0	13,2	12,8
	0	--	0,025	0,05	0,01	0,035	0,2
	5	--	--	0,7	0,75	0,55	0,4
p bezogen auf	24	--	--	--	0,5	0,9	0,6
Stunden-Wert	29	--	--	--	--	0,35	0,2
	34	--	--	--	--	--	0,65
Haemaccel		10,9	12,1	11,3	11,4	11,7	11,3
	0	--	0,4	0,7	0,7	0,4	0,7
	5	--	--	0,6	0,6	0,75	0,55
p bezogen auf	24	--	--	--	0,95	0,7	--
Stunden-Wert	29	--	--	--	--	0,8	0,95
	34	--	--	--	--	--	0,7
Macrodex/Haemaccel		12,8	15,6	15,1	15,2	15,6	13,1
	0	--	0,02	0,05	0,05	0,05	0,7
	5	--	--	0,7	0,75	--	0,025
p bezogen auf	24	--	--	--	0,95	0,7	0,05
Stunden-Wert	29	--	--	--	--	0,8	0,05
	34	--	--	--	--	--	0,05
Gelifundol		12,5	13,2	11,9	12,6	11,9	11,8
	0	--	0,4	0,5	0,9	0,5	0,4
	5	--	--	0,075	0,45	0,1	0,075
p bezogen auf	24	--	--	--	0,4	--	0,9
Stunden-Wert	29	--	--	--	--	0,4	0,35
	34	--	--	--	--	--	0,9

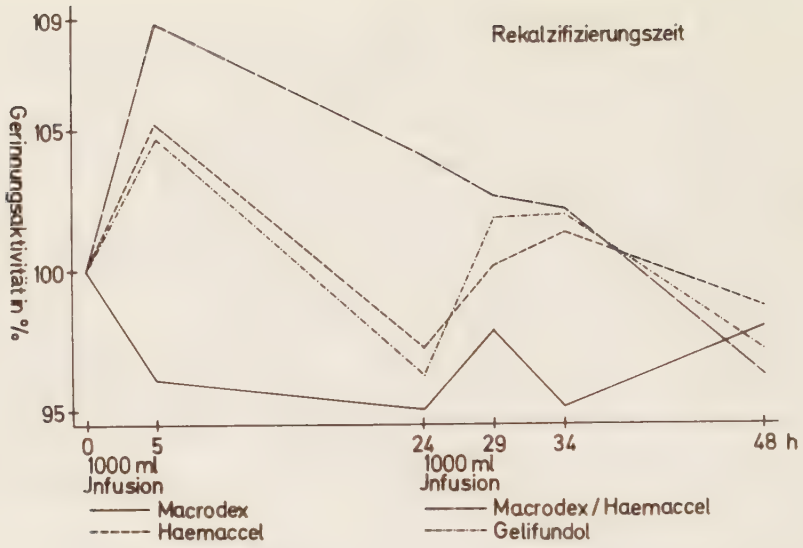
2.22) Graphische Darstellung:

Es folgt die graphische Darstellung nach Untersuchungsmethoden. Um bessere Vergleichsmöglichkeiten zu erhalten, wurden die Ausgangswerte gleich 100 % angenommen und sämtliche Meßwerte darauf bezogen. Dadurch wird die Änderung des Gerinnungspotentials prozentual dargestellt.
Auf der Abszisse wurde die Zeit in Stunden nach der ersten Infusion (Null-Wert) aufgetragen, auf der Ordinate die Gerinnungsaktivität in Prozent der Ausgangswerte.
Eine Zunahme über 100 % bedeutet eine Erhöhung der Gerinnungsaktivität, eine Abnahme unter 100 % eine Verringerung derselben.
Die Symbole für die verschiedenen Infusionslösungen sind in sämtlichen Darstellungen beibehalten worden.
Unter den graphischen Darstellungen werden diese Relativwerte in Tabellen zusammengestellt.
Gleichzeitig wird zu jedem Wert die Standardabweichung angegeben:

$$\sigma = \pm \sqrt{\frac{\sum x^2}{n - 1}}$$

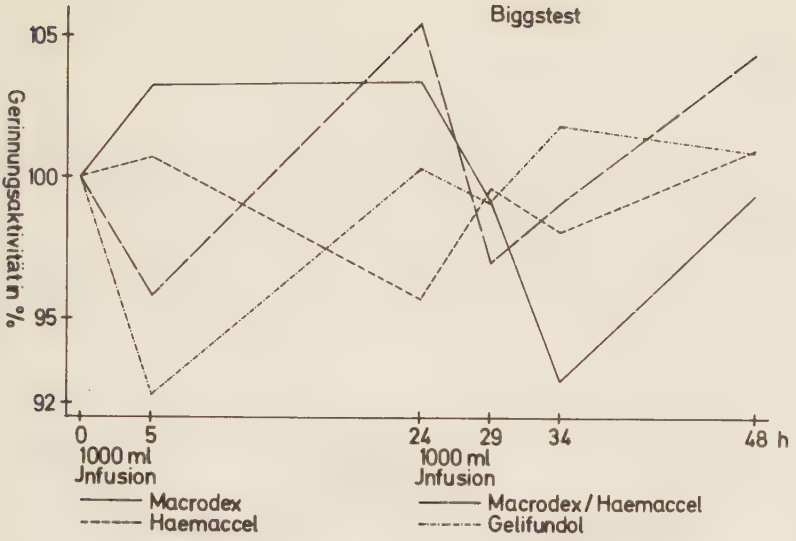
x = Abweichung der Einzelwerte vom Mittelwert
n = Zahl der Messungen

Außerdem wird der auf den Ausgangs- (Null-)wert bezogene p-Wert zur besseren Übersicht nochmals angegeben.

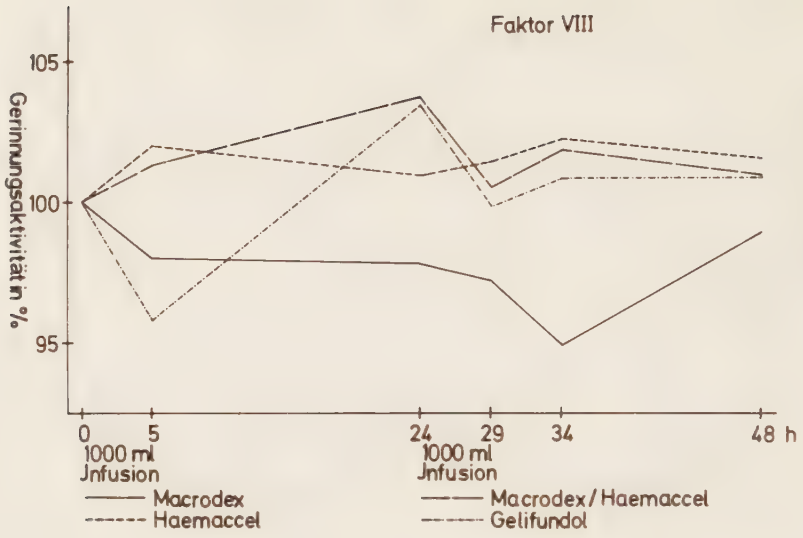


Stunden nach der 1. Infusion

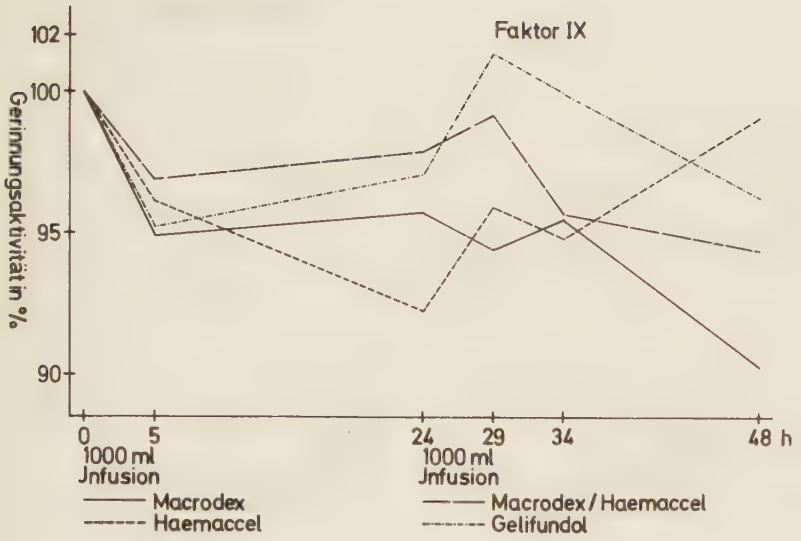
Infusionslösung	0	5	24	29	34	48
Macrodex	100,0	96,0	95,0	97,8	95,1	97,9
$\sigma \pm$	--	7,17	11,65	16,96	18,67	16,72
p	--	0,65	0,6	0,8	0,7	0,8
Haemaccel	100,0	105,2	97,2	100,1	101,3	98,6
$\sigma \pm$	--	13,26	11,62	13,29	13,95	14,47
p	--	0,5	0,75	--	0,9	0,95
Macrodex/Haemaccel	100,0	108,8	104,0	102,6	102,1	96,2
$\sigma \pm$	--	9,32	11,13	7,58	9,03	14,46
p	--	0,2	0,6	0,7	0,75	0,7
Gelifundol	100,0	104,7	96,2	101,8	101,9	97,1
$\sigma \pm$	--	8,58	17,12	17,65	16,24	15,71



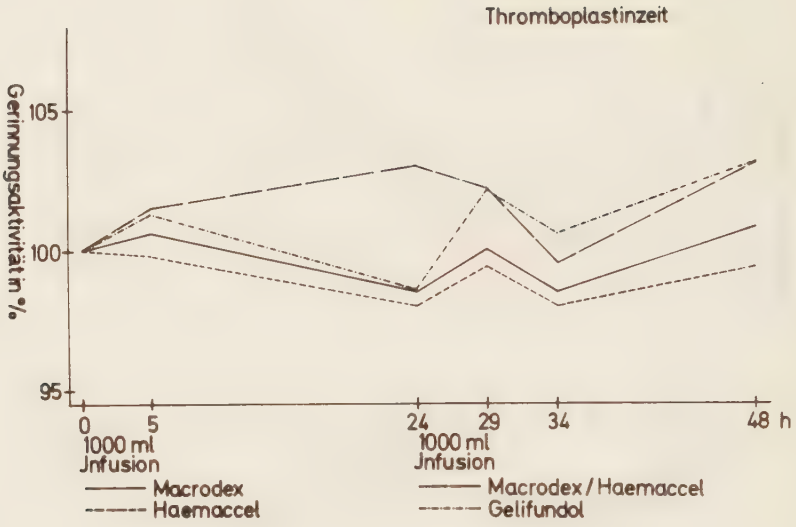
	Stunden nach der 1. Infusion					
Infusionslösung	0	5	24	29	34	48
Macrodex	100,0	103,2	103,4	99,2	92,8	99,4
$\sigma \pm$	--	10,08	10,60	11,57	8,36	9,28
	--	0,3	0,3	0,85	$< 0,05$	--
Haemaccel	100,0	100,7	95,7	99,6	98,1	101,0
$\sigma \pm$	--	7,44	6,43	7,08	7,80	7,18
	--	0,75	0,075	0,8	0,8	0,75
Macrodex/Haemaccel	100,0	95,8	105,5	97,0	99,1	104,4
$\sigma \pm$	--	11,32	7,15	12,37	11,93	8,92
	--	0,3	0,2	0,55	0,85	0,15
Gelifundol	100,0	92,3	100,3	99,1	101,8	100,9
$\sigma \pm$	--	8,75	9,12	6,39	6,16	6,94
	--	0,1	0,8	0,8	0,4	0,8



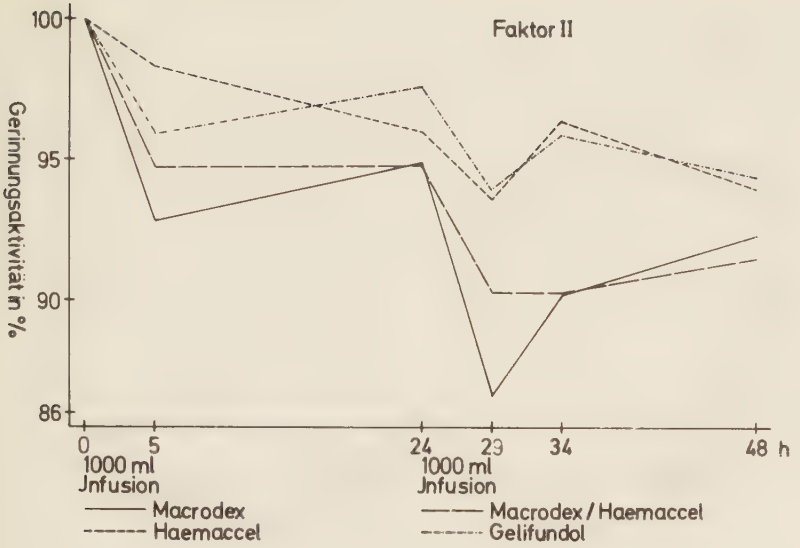
	Stunden nach der 1. Infusion					
Infusionslösung	0	5	24	29	34	48
Macrodex	100,0	98,0	97,8	97,2	94,9	98,9
$\sigma \pm$	--	8,86	12,90	9,59	12,42	7,59
p	--	0,6	0,65	0,5	0,2	0,8
Haemaccel	100,0	102,0	100,9	101,4	102,2	101,5
$\sigma \pm$	--	7,06	7,80	5,66	6,03	7,83
p	--	0,55	0,6	0,65	0,5	0,7
Macrodex/Haemaccel	100,0	101,3	103,7	100,5	101,8	100,9
$\sigma \pm$	--	10,74	9,59	9,01	9,98	8,37
p	--	0,55	0,2	0,65	0,55	0,7
Gelifundol	100,0	95,8	103,4	99,8	100,8	100,8
$\sigma \pm$	--	5,66	8,62	8,36	9,56	11,26



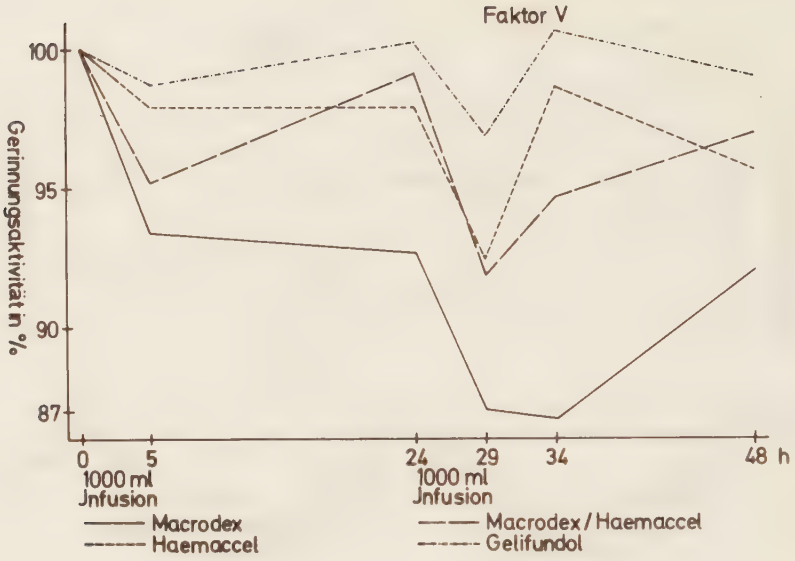
	Stunden nach der 1. Infusion					
Infusionslösung	0	5	24	29	34	48
Macrodex	100,0	94,9	95,7	94,4	95,5	90,3
±	--	9,55	10,78	11,82	8,06	9,17
	--	0,3	0,45	0,3	0,4	0,075
Haemaccel	100,0	96,1	92,2	95,9	94,8	99,1
±	--	6,69	10,15	10,11	11,78	7,45
	--	0,3	0,035	0,3	0,3	0,8
Macrodex/Haemaccel	100,0	96,9	97,9	99,2	95,7	94,4
±	--	8,73	7,04	10,97	10,64	9,76
	--	0,7	0,7	0,9	0,5	0,4
Gelifundol	100,0	95,2	97,1	101,4	100,0	96,3
±	--	10,53	8,56	7,19	11,54	8,48
	--	0,5	0,6	0,75	0,9	0,5



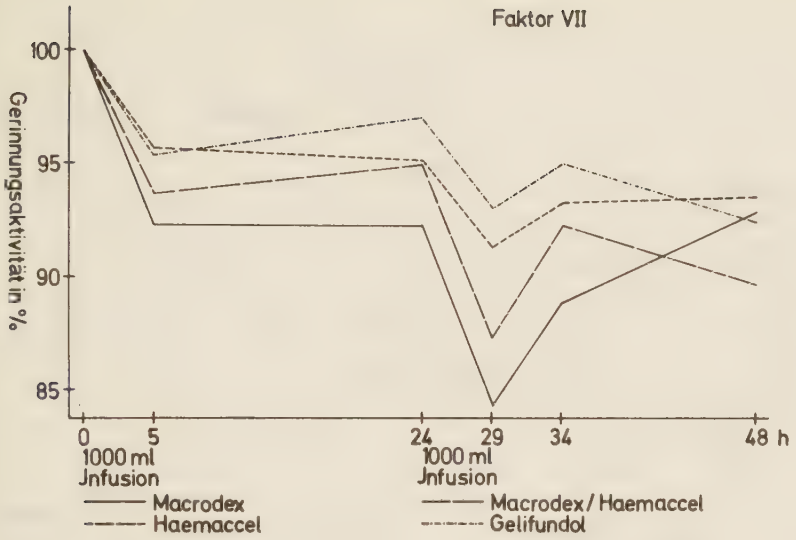
	Stunden nach der 1. Infusion					
Infusionslösung	0	5	24	29	34	48
Macrodex	100,0	100,6	98,5	100,0	98,5	100
$\sigma \pm$	--	3,64	3,93	2,99	3,90	5
p	--	0,7	0,5	--	0,5	0
Haemaccel	100,0	99,8	98,0	99,4	98,0	99
$\sigma \pm$	--	7,07	7,51	7,32	6,98	7
p	--	--	0,5	0,8	0,5	0
Macrodex/Haemaccel	100,0	101,5	103,0	102,2	99,5	103
$\sigma \pm$	--	3,69	4,29	3,21	4,75	5
p	--	0,8	0,6	0,7	0,9	0
Gelifundol	100,0	101,3	98,6	102,1	100,6	103
$\sigma \pm$	--	4,20	4,37	3,45	3,32	5
p	--	0,6	0,7	0,4	0,8	0



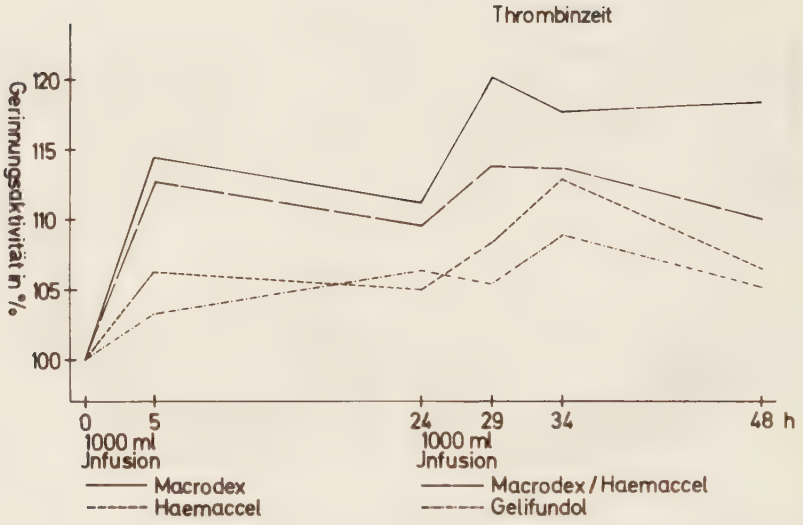
	Stunden nach der 1. Infusion					
fusionslösung	0	5	24	29	34	48
crodex	100,0	92,8	94,9	86,6	90,2	92,3
±	--	5,07	4,66	8,67	8,60	6,75
	--	0,2	0,4	<0,05	0,1	0,2
aemaccel	100,0	98,3	96,0	93,6	96,4	94,0
±	--	3,06	4,00	3,37	3,48	3,90
	--	0,65	0,35	0,15	0,45	0,15
crodex/Haemaccel	100,0	94,7	94,8	90,3	90,3	91,5
±	--	4,35	3,37	4,77	5,52	5,02
	--	0,5	0,5	0,2	0,2	0,3
lifundol	100,0	95,9	97,6	94,0	95,9	94,4
±	--	3,09	3,23	3,36	3,68	4,04
	--	0,3	0,5	0,15	0,3	0,15



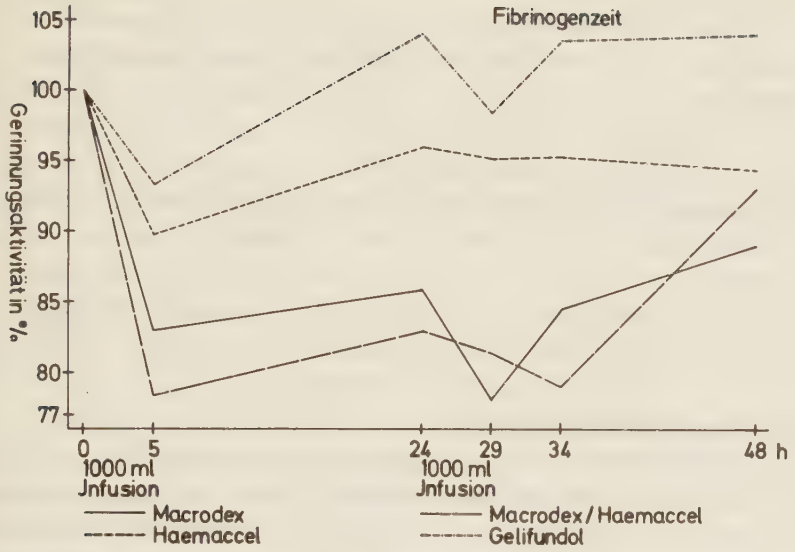
	Stunden nach der 1. Infusion					
Infusionslösung	0	5	24	29	34	48
Macrodex	100,0	93,4	92,6	87,0	86,7	91,9
$\sigma \pm$	--	8,84	5,34	7,42	7,06	5,3
p	--	0,5	0,45	0,2	0,2	0,4
Haemaccel	100,0	97,9	97,8	92,4	98,5	95,5
$\sigma \pm$	--	5,50	4,34	4,95	5,28	8,5
p	--	0,85	0,8	0,5	0,93	0,9
Macrodex/Haemaccel	100,0	95,2	99,0	91,8	94,6	96,
$\sigma \pm$	--	5,28	5,34	7,61	6,07	5,
p	--	0,2	0,8	0,05	0,2	0,
Gelifundol	100,0	98,7	100,1	96,8	100,5	98,
$\sigma \pm$	--	3,14	5,74	5,45	5,10	3,



	Stunden nach der 1. Infusion					
fusionslösung	0	5	24	29	34	48
erodex	100,0	92,4	92,4	84,3	88,9	92,9
±	--	6,19	7,16	7,50	6,72	5,97
	--	0,1	0,1	<0,005	0,015	0,1
emaccel	100,0	95,7	95,2	91,4	93,3	93,6
±	--	5,39	5,38	5,08	3,56	4,30
	--	0,2	0,2	0,025	0,075	0,05
crodex/Haemaccel	100,0	93,7	95,0	87,3	92,3	89,8
±	--	7,83	13,92	7,04	9,99	8,78
	--	0,3	0,3	0,05	0,2	0,1
lifundol	100,0	95,4	97,1	93,1	95,1	92,5
±	--	3,38	3,08	3,55	4,18	1,98
	--	0,035	0,15	0,003	0,02	0,001



	Stunden nach der 1. Infusion					
Infusionslösung	0	5	24	29	34	48
Macrodex	100,0	114,4	111,1	120,0	117,5	118,
$\sigma \pm$	--	5,94	5,36	4,29	6,56	6,
p	--	0,001	0,02	<0,001	<0,001	<0,
Haemaccel	100,0	106,2	104,9	108,2	112,7	106,
$\sigma \pm$	--	8,13	4,39	6,77	5,42	8,
p	--	0,3	0,4	0,1	0,02	0,
Macrodex/Haemaccel	100,0	112,7	109,4	113,6	113,5	109,
$\sigma \pm$	--	4,64	7,10	7,69	7,47	8,
p	--	0,075	0,15	<0,05	<0,05	0,
Gelifundol	100,0	103,2	106,3	105,3	108,7	105,



	Stunden nach der 1. Infusion					
Infusionslösung	0	5	24	29	34	48
Macrodex	100,0	83,0	86,0	78,1	84,5	89,1
±	--	10,57	14,22	7,56	6,50	13,14
	--	0,025	0,05	0,01	0,035	0,2
Haemaccel	100,0	89,8	90,1	95,3	95,5	94,6
±	--	12,33	12,26	10,23	9,38	15,77
	--	0,4	0,7	0,7	0,4	0,7
Macrodex/Haemaccel	100,0	78,4	83,0	81,4	79,0	93,1
±	--	12,32	6,92	16,80	17,39	9,08
	--	0,02	0,05	0,05	0,05	0,7
Gelifundol	100,0	93,3	104,2	98,6	103,8	104,3
±	--	13,18	8,70	12,65	10,08	13,52
	--	0,4	0,5	0,9	0,5	0,4

2.23) Einzelauswertung:

Es folgt nun eine kurze Besprechung der Meßergebnisse der einzelnen Infusionslösungen, geordnet nach den Untersuchungsmethoden.

Rekalzifizierungszeit

Sämtliche Werte sind statistisch nicht signifikant wegen der großen Streuung der Einzelwerte, aber es läßt sich doch deutlich die Tendenz erkennen, daß nur Macrodex einen starken Abfall schon nach der ersten Infusion zeigt, während die Gelatinepräparate einen Anstieg erkennen lassen.

Thrombokinase-Bildungsteste (Faktor VIII, IX)

Außer beim Biggstest bei Macrodex für den 34-Stunden-Wert und beim Faktor IX beim 24-Stunden-Wert des Haemaccel ergaben sich keine signifikanten Änderungen. Doch ist die Tendenz eines zweiten Abfalles bei Macrodex nach der zweiten Infusion sehr deutlich zu erkennen.

Thromboplastinzeit

Sämtliche Veränderungen waren nur sehr gering (maximal 3 %) und statistisch nicht signifikant.

Prothrombinzeit

Auch hier zeigt sich ein stärkerer Abfall bei Macrodex nach der ersten Infusion (7 % gegenüber 4 % von Gelifundol und 2 % bei Haemaccel) und ein bedeutend größerer Abfall nach der zweiten Infusion (insgesamt 13,4 %, einziger signifikanter Wert $p < 0{,}05$), während die Veränderungen bei den Gelatinepräparaten gegenüber der ersten Infusion nur unbedeutend sind. Ähnliche Veränderungen wie Macrodex zeigt auch das Macrodex/Haemaccel-Gemisch.

Proaccelerinzeit

Das für die Prothrombinzeit Gesagte gilt entsprechend für die Proaccelerinzeit, wobei die geringen Veränderungen bei Gelifundol auffällig sind.

Proconvertinzeit

Dem Abfall von 8 % nach der ersten Infusion bei Macrodex, der sich bis zur zweiten Infusion nicht verändert, pfropft sich ein weiterer Abfall von 8 % ($p < 0{,}005$) auf. Die Veränderungen der Gelatinepräparate sind deutlich geringer (5 % nach der ersten, weitere 3 - 4 % nach der zweiten Infusion); ihre Signifikanz ist durch eine auffallend geringe Streuung der Einzelwerte zu erklären.

Thrombinzeit

Bereits die erste Infusion von Macrodex führt zu einer Verkürzung der Plasma-Thrombinzeit um 14 % ($p = 0{,}001$), auf die sich eine weitere um 9 % ($p < 0{,}001$) nach der zweiten Infusion aufpfropft. Sämtliche Veränderungen sind gegenüber dem Ausgangswert statistisch signifikant. Demgegenüber sind die Effekte beider untersuchter Gelatinepräparate und des Gemisches Macrodex/Haemaccel deutlich geringer, was sich auch darin ausdrückt, daß sich nur der 34-Stunden-Wert bei Haemaccel ($p = 0{,}02$) bzw. der 29- und 34-Stunden-Wert bei Macrodex/Haemaccel ($p < 0{,}05$) gegenüber dem Ausgangswert statistisch sichern lassen.

Fibrinogenzeit

Der Fibrinogenspiegel fällt nach der ersten Infusion von Macrodex um 17 % ($p = 0{,}025$) ab, bei dem Gemisch Macrodex/Haemaccel sogar um 21,6 % ($p = 0{,}02$). Bis zur zweiten Infusion, 24 Stunden später, steigt er nur unbedeutend an (3 bzw. 4,6 %), um dann um weitere 8 % ($p = 0{,}01$) bei Macrodex abzusinken; der Abfall bei Macrodex/Haemaccel ist zu dieser Zeit noch geringer, setzt sich aber bis 5 Stunden nach Infusionsende noch fort (4 %, $p = 0{,}05$). Hier sind die durch Gelatinepräparate hervorgerufenen Veränderungen geringer und statistisch nicht signifikant.

2.3) Diskussion:

Die große therapeutische Bedeutung, die den Plasmasubstituten zukommt, hat schon zu verschiedenen Untersuchungen über Gerinnungsveränderungen geführt.
So zeigt LAURELL (53) schon 1951, daß Dextran in vivo und in vitro in therapeutischen Dosen einen fibrinoplastischen Effekt besitzt, daß es aber gleichzeitig eine Hemmung der Thrombinbildung bewirkt. Er meint, daß sich diese verschiedenen Effekte unter physiologischen Verhältnissen gegenseitig aufheben. Dies bestätigt nach seiner Meinung die klinische Erfahrung, daß Dextran weder die Blutungstendenz noch die Thromboseneigung bei Patienten beeinflußt.
VIERECK und KÖHLER (83) kamen zu ähnlichen Ergebnissen. Sie beobachteten in vitro, daß der hemmende Einfluß des Heparin auf die II. Phase der Gerinnung durch Dextran abgeschwächt wird.
CARBONE et al. (13) schrieben 1954 erstmals über einen Blutstillungsdefekt nach Dextraninfusion. Zur Klärung der Ursache wurden drei Versuchsgruppen angesetzt. Die erste Gruppe erhielt täglich 1000 - 1500 ml 6 %iges Dextran bis zu einer Gesamtmenge von 6500 ml, bis die Blutungszeit mehr als 10 Minuten betrug. Die Prothrombinaktivität zeigte einen Abfall auf 75 - 50 %, der Fibrinogenspiegel auf die Hälfte, während die Gerinnungszeit nie abnormal war. Bei der zweiten Gruppe, die eine einmalige Infusion von 500 ml Dextran erhielt, sank die Prothrombinaktivität auf 85 %. In der dritten Gruppe, in der eine einmalige Applikation von 1000 ml Dextran vorgenommen wurde, zeigten 14 von 50 Patienten innerhalb von neun Stunden eine Blutungszeit von mehr als neun Minuten. Es wird die Auffassung vertreten, daß es sich um eine lokale Haemostasestörung handelt, da die Prothrombinaktivität nie unter 10 % abfiel und das Maximum der Volumenvermehrung nicht mit dem Maximum der Blutungszeitverlängerung identisch war.
SEEGERS et al. (80) fanden an Rinderplasma eine Hemmung der Threoneaktivität durch Dextran, somit greift Dextran in den Thrombinbildungsprozeß ein, wobei dieser Effekt mit steigendem Molekulargewicht zunimmt. Dies ist eine Bestätigung der Ergebnisse von LAURELL (53).

JACOBAEUS (49) kam mit seinen Untersuchungen am Menschen zu denselben Ergebnissen. Nach Infusionen von 500 - 1000 ml eines Dextrans mit einem Molekulargewicht von 83000 wies er eine Verminderung der Prothrombin-, Proaccelerin- und Proconvertinaktivität nach, die er durch eine Blutverdünnung erklärt. Außerdem fand er eine Verkürzung der Thrombinzeit.
VIERECK und KÖHLER (83) beschrieben eine Abnahme der kapillaren Nachblutungshäufigkeit, allerdings nach lokaler Applikation.
HUMMEL und HALSE (46, 47) fanden ebenfalls einen hämostyptischen Effekt im Mäuseschwanztest, der dem von reinem Thrombin nur wenig nachstand. Sie erklären den Wirkungsmechanismus nicht über eine eigentliche Gerinnungssystembeeinflussung, sondern dadurch, daß die Kolloide als Konglutinine die Thrombokinase als Thrombagglutinin verstärken und somit eine beschleunigte Bildung des Abscheidungsthrombus bewirken.
In neuerer Zeit zeichnet sich nun eindeutig die Tendenz ab, daß die Haemostase durch Dextrane gestört wird. Wenn auch dieser Effekt mit steigendem Molekulargewicht zunimmt (49, 55), so konnte doch auch für die heute üblichen Dextranpräparate ein störender Einfluß auf die Blutgerinnung nachgewiesen werden.
BERGENTZ et al. (9) stellten an Hunden einen Abfall des Fibrinogenspiegels, der Prothrombin-, der Proaccelerin-, der Proconvertin- und der Faktor VIII-Aktivität auf 50 % und weniger nach Infusion von 1 - 1,5 g Dextran/kg Körpergewicht fest, den sie als Folge intravasaler Gerinnung ansahen. CRONBERG et al. (16) kamen zu demselben Ergebnis und waren der Ansicht, daß diese Verminderung nicht mehr durch alleinige Blutverdünnung erklärbar ist. Das stimmt mit den Untersuchungen von NILLSON et al. (63) überein.
EUFINGER (23) stellte ebenfalls ein Absinken des Quickwertes, des Fibrinogenspiegels und der Faktoren II, V, VII, VIII und IX fest.
EICHLER und STEPHAN (22) fanden gleiche Veränderungen, während hier sämtliche Rekalzifizierungszeiten im Normbereich lagen.
PFEIFFER und ADELSONE et al. (1, 66, 67) stellten ein erhebliches Absinken der Fibrinogenkonzentration fest, die auch 24 Stunden nach der Infusion noch deutlich erniedrigt war (66, 67).

Die in dieser Arbeit gefundenen Werte nach der ersten Infusion bestätigen die oben mitgeteilten Veränderungen nach einmaliger Gabe von 1000 ml Macrodex. Bis zu Beginn der zweiten Infusion, 19 Stunden später, haben sich die Gerinnungswerte praktisch nicht verändert. Dies bedeutet, daß die durch die zweite Infusion hervorgerufenen Gerinnungsveränderungen sich zu denen der Erstinfusion (24 Stunden früher) addieren. Dabei scheidet ursächlich ein alleiniger Verdünnungseffekt aus, da - wie in früheren Untersuchungen gezeigt werden konnte (60) - der Haematokritwert nicht nur bei den Gelatinepräparaten 5 Stunden nach der 1. Infusion eine deutlich rückläufige Tendenz zeigt und 24 Stunden später (zu Beginn der zweiten Infusion) den Ausgangswert wieder erreicht hat. Die Veränderungen für Macrodex sind sehr groß, der Fibrinogenspiegel sinkt z. B. um 22 % ab.

Auch über die Wirkung des Gelatinepräparates Haemaccel liegen zahlreiche Untersuchungen vor.

BEDARIDA et al. (8) fanden vier Stunden nach der Infusion von 1000 ml Haemaccel eine unwesentliche Erhöhung der Blutungszeit, eine leichte Verminderung der Gerinnungszeit und eine Verkürzung der Rekalzifizierungszeit. Nach 24 Stunden war der Ausgangswert jedes Mal wieder erreicht.

CAVAZZA und CATANZARITI (14) stellten hin und wieder eine Verkürzung der Prothrombinzeit fest, während NENCI und MIGLIORINI (62) keine Änderung ermittelten.

Verschiedene Autoren (7, 25, 27, 29, 40, 65) fanden keine Änderung oder keinen "nennenswerten Einfluß auf die Gerinnung". Jedoch werden bei einigen Autoren die angewandten Untersuchungsmethoden nicht angegeben. Die Aussage von FROESCHLIN (27) kann auch nur sehr vorsichtig verwertet werden, da sie sich auf das arithmetische Mittel aller Werte vor und nach der Infusion bezieht. Es wurden aber unterschiedliche Mengen zwischen 500 und 1500 ml infundiert.

HORATZ und LANGER (45) fanden auch nach Infusion einer größeren Menge Haemaccel (mehr als 1000 ml in einer Sitzung) keine erhöhte Blutungsbereitschaft.

EUFINGER, EICHLER und STEPHAN (22, 23) stellten zwar Änderungen bei fast allen Faktoren fest, jedoch ließen diese schon nach fünf Stunden die deutliche Tendenz einer Rückbildung erkennen.
PFEIFFER (66, 67) fand bei der Fibrinogenzeit zwar auch ein Absinken des Fibrinogenspiegels, doch ist dieses geringer als bei Macrodex. Bei der Rekalzifizierungszeit und der Thromboplastinzeit fand er keine signifikanten Unterschiede.
Für die Werte nach der ersten Infusion können wir uns den Aussagen von EUFINGER, EICHLER, STEPHAN und PFEIFFER (22, 23, 66, 67) anschließen. Unsere Werte ließen sich statistisch nicht sichern. Die Gerinnungswerte steigen auch hier - wie bei Macrodex - nicht oder nur gering bis zur zweiten Infusion an. Lediglich die Fibrinogenkonzentration steigt deutlicher an. Somit läßt sich nach Betrachten der Kurven auch bei den Gelatinepräparaten die Tendenz eines kumulativen Effektes, der aber statistisch nicht gesichert ist, vermuten, doch sind praktische Auswirkungen davon nicht zu erwarten, da die Verminderung der Gerinnungsaktivität auch nach der zweiten Infusion, die 19 Stunden nach der ersten erfolgte, 10 % nicht unterschreitet. Bei Macrodex waren die Veränderungen etwa doppelt so groß. Untersuchungen über eine Gabe von zuerst 500 ml Macrodex und anschließend 500 ml Haemaccel, ebenso über die Gabe von Gelifundol, existieren nicht.
Doch ist die Tendenz zu erkennen, daß Macrodex/Haemaccel ähnliche Veränderungen wie Macrodex zeigt. So muß man annehmen, daß die durch Macrodex hervorgerufenen Veränderungen nicht auf einem reinen Verdünnungseffekt beruhen, sondern spezifischer Art sein müssen.
Gelifundol zeigt bei allen Untersuchungen die geringsten Veränderungen, die bis auf die der Faktor VII-Aktivität statistisch nicht signifikant sind. Diese Werte sind es infolge einer auffallend geringen Streuung der Einzelwerte, obwohl sich die Aktivität hierbei im Vergleich zu den anderen Infusionslösungen am geringsten verändert hat.

Welche Konsequenzen müssen wir daraus für die klinische Anwendung ziehen?
Eine Verminderung des Fibrinogenspiegels von 22 %, wie wir sie bei Macrodex fanden, ist für einen Patienten mit gesunden Gerinnungsverhältnissen durchaus tolerierbar. Besonders gefährlich wird es aber beim Defibrinisierungssyndrom, wo ein gerade noch suffizientes Restfibrinogen eliminiert werden kann. Ist eine Erniedrigung von Gerinnungsfaktoren aus anderen Gründen von vornherein vorhanden (latente haemorrhagische Diathese, Blutverlust usw.), dann kann die Infusion von Macrodex zur manifesten Blutung führen. Dabei sind die Befunde dieser Arbeit mit langsamer Infusionsgeschwindigkeit gewonnen und die von anderen Autoren mit Schnellinfusion (67) oder an der Thrombozytenfunktion (16, 26, 67) festgestellten Veränderungen nicht berücksichtigt. Da in den wenigsten Fällen das Bestehen einer latenten haemorrhagischen Diathese praeoperativ bekannt sein dürfte, empfiehlt sich zur Erhaltung einer normalen Haemostase generell eine Beschränkung der Macrodexdosis auf einmalig 1000 ml. Bei Patienten mit Blutungsneigung (haemorrhagische Diathese, Blutung nach Verletzungen oder bei Operationen) sollte aus diesem Grunde Dextran überhaupt nicht zur Anwendung kommen.
Es ist nachgewiesen, daß der intra- und postoperative Blutverlust nach praeoperativer Vorbereitung mit Macrodex tatsächlich höher ist (etwa dreifach) als ohne Dextran (73). Gelatinepräparate sind dagegen auch in hohen Dosen gefahrlos, da sie den Haemostasemechanismus nicht nachteilig beeinflussen.
Andererseits bestätigen unsere Befunde die Möglichkeit einer Thromboseprophylaxe mit Dextran, wie sie in letzter Zeit propagiert wird (36, 37, 52). Dabei scheint ein weiteres Absinken des Gerinnungspotentials nach der zweiten Infusion nicht stattzufinden, sondern die durch die zweite Infusion eingetretene Verminderung der Faktoren ist offenbar 24 Stunden später wieder ausgeglichen. Doch sollte Macrodex nur zur Anwendung kommen, wenn sich aus irgendeinem Grunde die wirksamere und besser steuerbare Prophylaxe mit Antikoagulantien verbietet.

Auch erscheint es unzweckmäßig, Patienten an zwei der Operation vorausgehenden Tagen mit Plasmasubstituten zur Unterstützung des Kreislaufes zu behandeln, da sich nach HUMMEL, MÜLLER und SCHRICKEL (48) zum Zeitpunkt der Operation neben den geschilderten Gerinnungsveränderungen nur geringe, statistisch nicht signifikante Änderungen des Volumens zum Ausgangswert (48 Stunden vorher) ergeben. Eine sinnvolle Schockprophylaxe mit der Infusion eines Plasmaexpanders sollte kurze Zeit vor der Operation durchgeführt werden, wobei zur Volumenvergrößerung geringere Mengen eines Plasmasubstitutes nötig wären. Zwar sollten die oben dargelegten Auswirkungen auf die Haemostase auch hierbei beachtet werden, hätten aber wahrscheinlich klinisch keine Bedeutung mehr, da sie wegen der kleinen Dosis nur gering sein dürften.

3) ZUSAMMENFASSUNG:

Es wurde die Einwirkung von Plasmasubstituten auf die Blutgerinnung in vivo untersucht. Bei Patientinnen, die an den zwei der Operation vorausgehenden Tagen je 1000 ml eines Plasmaexpanders über 5 Stunden erhielten, wurden die Gerinnungsveränderungen vor der 1. Infusion, nach der 1. Infusion, vor der 2., direkt nach der 2., 5 Stunden nach der 2. Infusion und praeoperativ gemessen. Folgende Gerinnungsuntersuchungen wurden ausgeführt: Rekalzifizierungszeit, Biggstest, Thromboplastinzeit, Thrombinzeit sowie spezifisch die Faktoren I, II, V, VII, VIII und IX.

Bei 6 %igem M a c r o d e x stellten wir nach der ersten Infusion ein erhebliches Absinken der Faktoren, besonders der Fibrinogenkonzentration, fest, das sich bis zum Beginn der zweiten Infusion, 19 Stunden später, praktisch nicht veränderte. Die durch die zweite Infusion hervorgerufenen Veränderungen addierten sich zu denen der Erstinfusion.

Die Gabe von je 500 ml M a c r o d e x und H a e m a c c e l führte zu ähnlichen Ergebnissen.

Bei den Gelatinepräparaten H a e m a c c e l und G e l i f u n d o l fanden wir zwar auch ein Absinken der Gerinnungsaktivitäten nach der ersten Infusion, der Anstieg war hier ebenfalls nicht oder nur gering vorhanden. Lediglich die Fibrinogenkonzentration stieg deutlicher an. Doch unterschreitet die Verminderung der Gerinnungsaktivitäten auch nach der zweiten Infusion - 19 Stunden später - 10 % nicht. Bei M a c r o d e x waren die Veränderungen etwa doppelt so groß. G e l i f u n d o l zeigte bei allen Untersuchungen die geringsten Veränderungen.

Für die Klinik ergibt sich, daß zweimalige Infusionen von je 1000 ml eines Plasmasubstitutes im Abstand von 24 Stunden zu kumulativen Gerinnungsveränderungen führen, die bei den Gelatinepräparaten praktisch bedeutungslos sind, bei Macrodex dagegen eine Dosisbeschränkung auf einmalig 1000 ml angebracht erscheinen lassen. Bei Patienten mit Blutungsneigung sollte es überhaupt nicht zur Anwendung kommen.

Aber gerade wegen ihrer Gerinnungshemmung können Dextrane in der Thromboseprophylaxe eingesetzt werden, wenn sich die Anwendung von Antikoagulantien aus irgendeinem Grunde verbietet.

4) LITERATUR:

1) ADELSON, E., W.H. CROSBY und W.H. ROEDER:
Further studies of a hemostatic defect caused by intravenous dextran.
J. lab. clin. Med. 45, 441-448 (1955).

2) AHNEFELD, F.W.:
Ergebnisse der Volumenbestimmung mit dem Volemetron,
in: HORATZ, K. und R. FREY: Schock und Plasmaexpander,
Springer-Verlag, 1-4 (1964).

3) AHNEFELD, F.W., M. HALMAGYI und K. [illegible]:
Untersuchungen zur Bewertung kolloidaler Volumenersatzmittel.
Anaesth. 5, 137-143 (1965).

4) AHNEFELD, F.W.:
Schock und Anaesthesie bei Frischverletzten.
Wehrmed. Monatsschr. 10, 280-286 (1966).

5) AMMON, R.:
Das Vorkommen von Dextranase im menschlichen Gewebe.
Enzymol. 25, 245-251 (1963).

6) BAADER, H. und W. SCHNEIDER:
Epikritische Auswertung von 21000 Transfusionen mit konserviertem Blut oder Plasma.
Bruns' Beitr. klin. Chir. 198, 61-70 (1959).

7) BARK, J.:
Das Verhalten verschiedener Labortests zur Beurteilung der Verträglichkeit eines Plasmaexpanders,
in: HORATZ, K. und R. FREY: Schock und Plasmaexpander,
Springer-Verlag, 106-114 (1964).

8) BEDARIDA, S., P.L. BIROLLI, B. MAGRASSI, S. MARIZA und R. TURPINI:
Experimentelle und klinische Untersuchungen mit einem Plasmaexpander bei der Substitutionstherapie der zirkulierenden Flüssigkeitsmenge.
Minerva Anaest. 29, 328-340 (1963).

9) BERGENTZ, S.-E., J. ZEDEN und L.M. WILSON:
The effect of dextran of various molecular weight on the coagulation in dogs.
Thromb. Diath. haemorrh. 6, 15-24 (1961).

10) BIGATTI, P.L.:
Der derzeitige Stand der Therapie mit Plasmaersatzmitteln.
Minerva Anaest. 29, 319-328 (1963).

11) BÖHMERT, F. und I. MÜNCHEN:
Schockbekämpfung mit einem neuartigen Plasmaexpander.
Chirurg 34, 228-232 (1963).

12) BRINKMANN, E.R. und A. KELLERSMANN:
Der Schock und seine Behandlung mit dem Plasmaexpander Haemaccel.
Med. Klin. 58, 1074-1077 (1963).

13) CARBONE, J., F.W. FURTH, R. SCOTT jr. und W.H. CROSBY:
An haemostatic defect associated with Dextraninfusion.
Proc. Soc. Exper. Biol. a. Med. 85, 101-102 (1954).

14) CAVAZZA, F. und C. CATANZARITI:
Klinisch-experimentelle Untersuchungen mit einem neuen Plasmaersatzmittel.
Minerva Anaest. 29, 402-408 (1963).

15) CREUTZFELDT, W., H.-J. SEVERIDT, H. SCHMITT, E. GALLASCH, H.J. ARNDT, H. BRACHMANN, G. SCHMIDT und U. TSCHAEPE:
Untersuchungen über Häufigkeit und Verlauf der ikterischen und anikterischen Transfusionshepatitis.
Dtsch. med. Wschr. 91, 1813-1820 (1966).

16) CRONBERG, S., B. ROBERTSON, I.M. NILSSON und J.E. NILEHN:
Suppressive effect of Dextran on Platelet Adhesiveness.
Thrombos. Diath. haemorrh. 16, 384-394 (1966).

17) DAVIE, E.W. und O.D. RATNOFF:
Waterfall sequence for intrinsic blood clotting.
Science 145, 1310-1312 (1964).

18) DEUTSCH, E.:
Gerinnungsphysiologie,
in: NAEGEL, Th. und P. MATIS, G. GROSS, H. RUNGE und H.W. SACHS: Die thromboembolischen Erkrankungen,
Schattauer-Verlag, Stuttgart, 88 (1960).

19) DEUTSCH, E.:
Blutgerinnung,
in: GROSS, R. und D. JAHN: Lehrb. d. inn. Med.,
Schattauer-Verlag, Stuttgart, 215-218 (1966).

20) EGLI, H.:
Zur Physiologie der Blutgerinnung.
Dtsch. med. Wschr. 84, 2290-2294 (1959).

21) EICHLER, J. und G. STEPHAN:
Vergleichende Untersuchungen nach Infusionen von Plasmaexpandern.
Münch. med. Wschr. 109, 1420-1425 (1967).

22) EICHLER, J. und G. STEPHAN:
Gerinnungsbeeinflussung durch Plasmaersatzflüssigkeiten.
(Vortrag) in: Symp. über Plasmaersatzpräparate auf Gelatinebasis, Bern, 1967, Bibl. Haemat. (Basel) im Druck.

23) EUFINGER, H.:
Schock und Plasmaexpander,
in: HORATZ, K. und R. FREY: Schock und Plasmaexpander, Springer-Verlag, 84-98 (1964).

24) FISCHER, R. und H. BERNING:
Über die Beeinflussung des Mineralhaushaltes durch eine Plasmasubstitutionslösung.
Med. Klin. 34, 1443-1445 (1962).

25) FISCHER, M.:
Ein Plasmaexpander auf Gelatinebasis und sein Effekt auf Blutgerinnung, Fibrinolyse und Funktion der Thrombocyten.
Arzneimittelforsch. 17, 1129-1131 (1967).

26) FISCHER, M.:
Der Einfluß verschiedener Plasmavolumenersatzmittel (Pheomacrodex und Haemaccel) auf das fibrinolytische System und einige Funktionen der Thrombocyten.
(Vortrag) in: Symp. über Plasmaersatzpräparate auf Gelatinebasis, Bern, 1967, Bibl. Haemat. (Basel) im Druck.

27) FROESCHLIN, W.:
Schocktherapie mit Haemaccel, einem neuen Plasmaexpander.
Dtsch. med. Wschr. 87, 811-819 (1962).

28) GEIGY:
Documenta Geigy.
Wissenschaftliche Tabellen, 6. Aufl. (1962).

29) GIOMINI, M.L. und P. GIANOTTI:
Klinische Prüfung eines neuen Plasmaexpanders.
Minerva Anaest. 29, 364-369 (1963).

30) GÖLTNER, E., H. ZITZMANN und C. FUCHS:
Die Kreislauf-, Blut- und Diurese-Verhältnisse nach Dextraninfusionen.
Med. Welt 28, 594-599 (1965).

31) GRAF, H., S. RIEMANN, W. SPIELMANN und W. WAGNER:
Therapeutische und serologische Erfahrungen mit einem Plasmaexpander auf Polypeptidbasis (Haemaccel).
Münch. med. Wschr. 105, 725-729 (1963).

32) GRUBER, U.F. und J. SIEGRIST:
Der Volumeneffekt verschiedener Plasmaersatzstoffe.
Langenb. Arch. klin. Chir. 301, 128-135 (1962).

33) GRUBER, U.F. und M. ALLGÖWER:
Indikationen für Plasmaexpander,
in: HORATZ, K. und R. FREY: Schock und Plasmaexpander, Springer-Verlag. 137-140 (1964).

34) GRUBER, U.F. und S.-E. BERGENTZ:
Der Volumeneffekt von autologen und homologen Frischplasmatransfusionen bei hypovolämischen Individuen.
Langenb. Arch. klin. Chir. 316, 636-641 (1966).

35) GRUBER, U.F.:
Plasmaersatzstoffe.
Act. Chir. 1, 71-78 (1966).

36) GRUBER, U.F. und C. BURRI:
Tierexperimentelle Untersuchungen mit Plasmaexpandern.
Anaesthesiologie und Wiederbelebung Bd. 13, 214-225 (1966).

37) GRUBER, U.F. und S.-E. BERGENTZ:
Neue Wege in der Thromboembolieprophylaxe.
Helv. chir. Acta 34, 14-20 (1967).

38) HARRFELDT, H.P.:
Oxypoly-Gelatine, ein neuer Plasmaexpander, seine Eigenschaften.
Med. Welt 23, 1297-1300 (1960).

39) HAUPT, H,M.BESEKE und H. v. ZIMMERMANN:
Differenzierung von Blutungsübeln der Neugeburtsperiode.
Klin. Wschr. 37, 223-224 (1959).

40) HAVERS, L., I. v. BORGSTEDE und H. BREUER:
Klinisch-experimentelle Untersuchungen mit einem neuen Plasmaexpander (Haemaccel).
Dtsch. med. Wschr. 87, 730-737 (1962).

41) HEIDLAND, A., K. KLÜTSCH, K.W. SCHNEIDER und A.G. GATHOF:
Die Wirksamkeit verschiedener Plasmaexpander auf Nierenhämodynamik und Blutvolumen.
Proc. 10th Congr. europ. Soc. Haemat., Strasbourg 1965, 1530-1536.

42) HENSCHEL, W.F.:
Die Bedeutung der Plasmaexpander für die moderne Narkose.
Anaest. 8, 250-254 (1959).

43) HENSCHEL, N.F.:
Indikation zur Anwendung von Plasmaexpandern bei Operationsschock.
Bibl. Haemat. 11, 139-147 (1960).

44) HOFMEISTER, L.:
Infusionstherapie bei Verbrennungen.
Anaest. 8, 38-41 (1959).

45) HORATZ, K. und R. LANGER:
Probleme der Schockbekämpfung im Verteidigungsfall.
Wehrmed. Mittlg. Nr. 9, 129-135 (1963).

46) HUMMEL, K. und Th. HALSE:
Das Problem der spontanen Blutstillung und die Wirkungsweise der lokalen Haemostyptika.
Langenb. Arch. klin. Chir. 269, 1-18 (1951).

47) HUMMEL, K. und Th. HALSE:
Theoretische Grundlagen der blutstillenden Wirkung von Kolloiden.
Klin. Wschr. 29/30, 688-693 (1952).

48) HUMMEL, Th., K.H. MÜLLER und E. SCHRICKEL:
Verhalten von Blutvolumen und -Gerinnungsfaktoren vor und nach Gabe von Plasmasubstituten bei über 50-jährigen Patienten.
Anaesthesie und Wiederbelebung, im Druck.

49) JACOBAEUS, U.:
Studies on the effect of dextran on the coagulation of blood.
Acta med. scand. 157, 322 (1957).

50) KILLIAN, H.:
Haemaccel, ein neuer Expander, zugleich ein Beitrag zur Steuerung einer Infusion.
Med. Klin. 58, 560-566 (1963).

51) KIRCHNER, E.:
Die Behandlung der akuten tonischen Kreislaufinsuffizienz.
Bibl. haemat. 16, 127-133 (1963).

52) KOEKENBERG, L.J.L.:
Experimental use of Macrodex as a Prophylaxis against post-operative thrombo-embolism.
Bull. Soc. int. Chir. 21, 501-512 (1962).

53) LAURELL, A.B.:
Influence of Dextran on the conversion of Fibrinogen to Fibrin.
Scand. J. Clin. Labor. Invest. 3, 262 (1951).

54) LINDNER, J.:
Morphologische Untersuchungen über das Schicksal von Plasmaexpandern,
in: HORATZ, K. und R. FREY: Schock und Plasmaexpander, Springer-Verlag, 23-64 (1964).

55) LOSKE, E.:
Blutgerinnungsveränderungen in vitro durch Infusionslösungen.
Inaugural-Dissertation, Marburg, 1967.

56) LUTZ, H. und D. JORDAN:
Tierexperimentelle Untersuchungen über die Eigenschaften von Gelifundol bei Verwendung zur Kreislaufauffüllung nach haemorrhagischem Schock.
Biotest-Mitteilg., H. 24, 81-88 (1967).

57) MACFARLANE, R.G.:
An enzyme cascade in the blood clotting mechanism and its function as a biochemical amplifier.
Nature 202, 498-499 (1964).

58) MERTZ, D.P.:
Zur Verträglichkeit und über den Mechanismus renaler Effekte von Plasmaexpandern,
in: HORATZ, K. und R. FREY: Schock und Plasmaexpander, Springer-Verlag, 143-147 (1964).

59) MOELLER, J. und A. SYKUDES:
Verträglichkeit von Haemaccel unter besonderer Berücksichtigung der Nierenfunktion.
Dtsch. med. Wschr. 87, 726-729 (1962).

60) MÜLLER, K.H.:
Vergleichende Untersuchungen über die Beeinflussung der Blutgerinnung durch Blutersatzflüssigkeiten in vivo und in vitro.
(Vortrag) in: Symp. über Plasmaersatzpräparate auf Gelatinebasis, Bern, 1967, Bibl. Haemat. (Basel) im Druck.

61) MUSCHAWECK, R. und W. BENOIT:
Zur Pharmakologie von Haemaccel, einem neuen kolloidalen Plasmaersatzmittel.
Arzneimittelforsch. 12, 380-382 (1962).

62) NENCI, G.G. und E. MIGLIORINI:
Klinisch-experimentelle Untersuchungen mit einem neuen Plasmaexpander.
Minerva Anaest. 29, 387-394 (1963).

63) NILSSON, I.M. und O. EIKEN:
Further studies on the effect of dextran of various molecular weight on the coagulation mechanism.
Thromb. Diath. haemorrh. 11, 38-50 (1964).

64) OEFF, K.:
Über den Wirkungsmechanismus von kolloidalen Plasmaersatzmitteln.
Anaest. 8, 45-55 (1959).

65) PANNACCIULLI, E. und G.C. SERRA:
Kreislaufwirkung eines neuen aus Polymerisaten abgebauter Gelatine bestehenden Plasmaersatzmittels.
Minerva Anaest. 29, 369-372 (1963).

66) PFEIFFER, G.:
Blutersatz durch Plasmaexpander und die Reaktionen im Gerinnungssystem.
Geburtsh. Frauenheilk. 26, 720-724 (1966).

67) PFEIFFER, G.W.:
Beeinflussung der Plättchenfunktion und plasmatischer Gerinnungsfaktoren nach Schnellinfusion kolloidaler Volumenersatzstoffe.
(Vortrag) in: Symp. über Plasmaersatzpräparate auf Gelatinebasis, Bern, 1967, Bibl. Haemat. (Basel) im Druck.

68) Physiologisches Praktikum:
Physiologisches Institut der Universität Marburg/L.
S. A/3-A/4 (1962).

69) REHN, J.:
Der Schock in der Chirurgie - seine Diagnostik und Therapie.
Dtsch. med. Wschr. 86, 1645-1649 (1961).

70) RIEDEL, H.:
Blutgerinnungsveränderungen durch Blutersatzflüssigkeiten.
Inaugural-Dissertation, Marburg, 1965.

71) SANTI, G. und M. SAULI:
Plasmaersatzmittel und Schock.
Acta Anaest. 19, 431-444 (1956).

72) SCHERER, F. und K.H. WUNSCH:
Klinische Erfahrungen mit einem neuen Plasmaexpander.
Chirurg 34, 356-361 (1963).

73) SCHMICH, H. und K.H. MÜLLER:
Intra- und postoperative Blutverluste nach Infusion großmolekularer Dextranlösungen.
(Vortrag), 9. Tag. Österr. Ges. f. Chir. u. Traumatol. Klagenfurt, 14. - 16.6.1968.

74) SCHMIDT-THOME, J., A. MAGER und H.H. SCHÖNE:
Zur Chemie von Haemaccel, einem neuen Plasmaexpander.
Arzneimittelforsch. 12, 378-380 (1962).

75) SCHMITZ, H.:
Über das Schicksal von Macrodex im Organismus.
Klin. Wschr. 29, 424-425 (1951).

76) SCHNITGER, H. und R. GROSS:
Über ein Universalgerät zur automatischen Registrierung von Gerinnungszeiten.
Klin. Wschr. 32, 1011-1012 (1954).

77) SCHWARTZKOPFF, W.:
Zur Wirkung von Dextran als Plasmaexpander.
Z. f. klin. Med. 157, 156-166 (1962).

78) SCHWICK, G. und U. FREUND:
Immunologische Untersuchungen mit Haemaccel.
Dtsch. med. Wschr. 87, 737-741 (1962).

79) SCHWICK, H.G. und K. STÖRIKO:
Beiträge zur Diagnostik von Gerinnungsstörungen.
Laboratoriumsblätter Behringwerke, H. 1 (1966).

80) SEEGERS, W.H., W.G. LEWINE und S.A. JOHNSON:
Inhibition of Prothrombin Activation with Dextran.
J. Apl. Physiol. 7, 617-620 (1955).

81) SPIELMANN, W.:
Transfusionskunde,
G. Thieme-Verlag, Stuttgart, 1967.

82) STEIN, E.:
Volumenmangel,
in: GROSS, R. und D. JAHN: Lehrb. d. inn. Med., Schattauer-Verlag, Stuttgart, 410-413 (1966).

83) VIERECK, H.J. und V. KÖHLER:
Die Bedeutung lokal angewandter Kolloide für die Verhütung von Nachblutungen bei der extrapleuralen Pneumolyse.
Klin. Wschr. 31, 855-856 (1953).

84) WOLLHEIM, E. und K.H. SCHNEIDER:
Das Blutvolumen nach Plasma- und Bluttransfusionen.
Dtsch. med. Wschr. 83, 1117 (1958).

An dieser Stelle möchte ich Herrn Prof. Dr. med. Buchholz danken, daß er mir in der Universitäts-Frauenklinik Marburg die Arbeit ermöglichte.
Mein besonderer Dank gilt Herrn Priv.-Doz. Dr. med. K. H. Müller für die Überlassung des Dissertationsthemas und die Bereitstellung eines Arbeitsplatzes sowie für die freundliche Unterstützung und Beratung bei der Durchführung der Arbeit und die Übernahme des Referates.
Herrn Prof. Dr. med. Oehmig danke ich für die Übernahme des Correferates.
Frau Dr. med. Barthel gilt mein Dank für die Unterstützung bei der praktischen Durchführung der Arbeit.

L e b e n s l a u f

Am 6. Oktober 1941 wurde ich, Hans-Joachim Scholz, als Sohn des Tierarztes Dr. Günther Scholz und seiner Ehefrau Ilse, geb. von Domarus, in Görlitz geboren.
Im Herbst 1948 trat ich in die dortige Volksschule ein, die ich bis 1954 besuchte. Nach meiner Übersiedelung aus der SBZ in die BRD besuchte ich das neusprachliche Gymnasium in Kurzform in Helmstedt, wo ich im März 1962 das Abitur bestand. Nach zweijähriger Dienstzeit bei der Bundeswehr begann ich mein Medizinstudium 1964 in Marburg, wo ich 1965 das Vorphysikum und 1966 das Physikum ablegte. Hier bestand ich das medizinische Staatsexamen im Dezember 1969.

Meine akademischen Lehrer in Marburg waren die Herren Professoren und Dozenten:

Beckmann
Berendes
Blum
Bommer
Brück
Buchholz
Cleve
Dimroth
Dittrich
Dölle
Drawert
Exner
Ganz
Gedigk
Golenhofen
Grebe
Hamelmann
Hamm
Hardewig
Hensel
Herrmann
Heuser
Hildebrandt
Hohorst
Jacob
Karlson
Klingenberg
Knauff
Koransky
Korb
Kreutz
Kunz
Lang
Lehmann-Grube
Linneweh
Löhr
Lübbers
Mahr
Mann
Martini
Marx
Mattes
du Mesnil de Rochement
Müller
Oehmig
Petry
Poetschke
Pots
Rodeck
Rodenhäuser
Rohen
Schiff
Schirren
Schimassek
Schleyer
Schlosser
Schmid
Schmitz-Moormann
Schwaiger
Seidel
Siegert
Siess
Staib
Straub
Streicher
Strohmeyer
Vogell
Vogt
Voss
Walcher
Wendt
Zilliken